I. HAULICĂ

FIZIOLOGIE UMANĂ

ediţia a II-a

Colaboratori:
D. D. BRĂNIŞTEANU, G. PETRESCU, V. RUSU,
C. NEAMŢU, FL. TOPOLICEANU,
ZENAIDA PETRESCU, SIMONA SLĂTINEANU,
ANA STRATONE, E. CARASEVICI,
DANIELA BOIŞTEANU, O. BALŢATU



EDITURA MEDICALĂ Bucureşti, 2002

Coperta de: ADRIAN CONSTANTINESCU

Redactor de carte: dr. IRINA BELOIU
Tehnoredactor: PRIMAVERA CÎMPEANU
Secretar redacţie: MARIA NEAMŢ
Corectori: CORINA GHINOIU, BERNADETA TRYBALSKI

ISBN 973-39-0267-5

CUVÂNT ÎNAINTE LA EDIŢIA I

Motto:

Dacă aş fi ţinut ca opera mea să fie perfectă, această carte n-ar fi apărut niciodată.

Tai Tung (sec. XIII)
(Învăţat chinez)

Încercarea de a oferi o imagine de ansamblu asupra cunoştinţelor actuale din domeniul vast al fiziologiei umane în spaţiul limitat al unui singur volum, asemenea celui elaborat de colectivul nostru, reprezintă, în condiţiile marilor progrese ale ştiinţelor fiziologice contemporane, o tentativă mai mult decât cutezătoare.

În prezent, când funcţiile diverselor ţesuturi şi organe sunt interpretate prin prisma particularităţilor biochimice şi ultrastructurale subcelulare, aşa cum afirma profesorul George E. Palade într-una din recentele sale expuneri („Functions must be understood in term of structures and structures must be understood in term of chemistry"), fiziologia, ca disciplină interpretativă de bază a învăţământului medical, beneficiază din plin de numeroasele achiziţii cognitive şi aplicative ale biofizicii, biochimiei, histochimiei, biologiei celulare şi altor discipline de graniţă. Este cazul numeroaselor reconsiderări şi întregiri substanţiale aduse principalelor noţiuni de fiziologie celulară, cardio-vasculară, pulmonară, digestivă, renală, nervoasă sau endocrină. Ca exemplu pot fi menţionate fie datele oferite de biofizică şi biochimie referitoare la rolul receptorilor membranari, veritabili traductori de informaţii neuro-umorale generatoare de răspunsuri specifice celulare, cu participarea mesagerilor secunzi de tipul AMP ciclic, GMP ciclic, inozitol fosfatului şi diacilglicerolului, fie cercetările de neuro-endocrinologie privind prezenţa şi funcţiile hormonilor locali secretaţi de tubul digestiv, rinichi, cord, creier şi alte ţesuturi şi organe. Numărul de necuprins al unor astfel de achiziţii face tot mai dificilă selectarea, integrarea şi prezentarea unitară a proceselor fizico-chimice şi biologice care stau la baza funcţiilor somato-vegetative şi neuro-psihice normale. De aici, imposibilitatea de a

le prezenta în mod corespunzător și inegalitatea, insuficiența sau chiar lipsa multora din cunoștințele noi de fiziologie generală și specială în materialul elaborat de noi.

Conștienți că exigențele crescânde ale marelui public medical și studenților în medicină nu vor fi decât parțial satisfăcute, membrii colectivului nostru vor fi recunoscători tuturor celor ce vor face sugestii de îmbunătățire a materialului prezentat în ediția de față.

Totodată, aducem calde mulțumiri conducerii Editurii Medicale, serviciului tehnic și redactorului de carte pentru sprijinul acordat cu îngăduință și înțelegere colegială.

Dr. **I. Haulică**

CUVÂNT ÎNAINTE LA EDIȚIA A II-A

Prefațam ediția anterioară cu recunoașterea incapacității noastre de a cuprinde și prezenta satisfăcător, în spațiul limitat al unui singur volum, atât noțiunile de bază ale fiziologiei, cât și achizițiile cognitive mai noi ale acestei vaste discipline funționale integrative.

Conștienți de lipsurile primei ediții, încercăm îndepărtarea unora dintre acestea și întregirea datelor clasice de fiziologie umană cu o parte din cunoștințele acumulate în ultimele decenii. În timp ce unele capitole au fost doar revăzute, altele sunt integral refăcute. Este cazul atât al capitolelor consacrate datelor de fiziologie generală, apărare imunitară, respirație și locomoție, cât și al subcapitolelor de fiziologie a pielii, copilăriei și hormonilor locali. Având în vedere creșterea duratei medii de viață și ponderea crescândă a vârstnicilor, în încheiere s-a introdus un capitol referitor la particularitățile funcționale ale senescenței fiziologice.

În speranța că necesitățile de informare și instruire în domeniul fiziologiei umane ale marelui public medical și studenților în medicină vor fi într-o mai mare măsură satisfăcute, membrii colectivului nostru așteaptă cu interes sugestii de îmbunătățire a materialului prezentat în noua ediție.

Dr. **I. Haulică**

CUPRINS

FIZIOLOGIE GENERALĂ ȘI CELULARĂ (I. Haulică, D. D. Brănișteanu, E. Carasevici)

FIZIOLOGIE SPECIALĂ

DATE INTRODUCTIVE
privind definiția și evoluția fiziologiei

Însușirea unei științe nu este posibilă fără cunoașterea dezvoltării sale — *A. Comte.*

Fiziologia, ca știință a funcțiilor materiei vii, se ocupă cu studiul proceselor și constantelor normale ale structurilor biologice superior organizate, începând cu celula și agregatele celulare din diversele țesuturi și organe și sfârșind cu organismul uman, entitatea biologică cea mai evoluată.

Termenul de fiziologie este de origine greacă (physis=*principiu dătător de viață;* logos=*știință) și a fost introdus în medicină de către Fernel (1542) pentru a sublinia latura explicativă a practicii medicale. Impunându-se din nevoia cunoașterii funcțiilor normale ale organismelor vii, ca termen de referință a diverselor stări patologice, cunoștințele fiziologice au stat dintotdeauna la baza atât a medicinei curative, cât și a celei preventive. Denumită și anatomia în mișcare sau anticamera patologiei, fiziologia a abordat de la început nu numai modul cum se desfășoară procesele vitale, ci și factorii care le determină și mecanismele lor de întreținere.*

Pe de altă parte, multe din problemele patologiei medicale neputând fi studiate decât prin intermediul cercetărilor experimentale, fiziologia a întregit investigațiile clinice cu experimente pe animale de laborator. În felul acesta, medicina, ca știință a vieții și suferinței umane, a beneficiat tot mai substanțial de pe urma cunoștințelor oferite de științele fiziologice. Dacă obiectul fiziologiei a fost clar conturat încă de la începuturile sale, evoluția acesteia a fost lentă și anevoioasă din cauza concepțiilor filozofice dominante și a lipsei de metode și tehnici adecvate. De aceea, începuturile fiziologiei se pierd în negura vremurilor, confundându-se cu ale practicii medicale. După o primă etapă naturalist-filozofică, inaugurată de Hipocrat din Cos (sec. V. î.e.n.), a urmat etapa anatomică, dominată de școala galenică (Galenus, sec. II e.n.) din Roma, a cărei orientare structuralistă se sfârșește abia în epoca Renașterii, cu unele analogii și ipoteze mecaniciste. Asemănând omul cu o mașină, inima cu o pompă și rinichiul cu un filtru, această nouă etapă materialist-mecanicistă incită la cercetări pe animale vii, punându-se bazele medicinei experimentale și fiziologiei științifice. La rândul lor, progresele tehnice din

secolele al XVII-lea și al XVIII-lea creează tendința firească la aplicare a datelor de fizică și chimie la procesele vitale.

W. Harvey face prima descriere corectă a circulației în lucrarea: Exercitatio de motu cordis et sanguinis *(1628), Malpighi (1661) descrie, la scurt timp după inventarea microscopului de către Anton Loewenboeck, circulația capilară ca punct de legătură între artere și vene, iar Haller (1727) măsoară presiunea și volumul sanguin, stabilind rolul rezistenței periferice în producerea variațiilor tensionale. Secolul al XVIII-lea este dominat de altfel de aforismul lui Haller, după care anatomia face descrierea organelor și fiziologia explică funcțiile lor. Paracelsus propune extinderea fenomenelor chimice la procesele vitale, iar Lavoisier, descoperind că respirația asigură oxidațiile tisulare, arată că la baza vieții nu stau fenomene supranaturale, ci procese metabolice. Organismul nu mai este conceput ca o piesă mecanică, ci ca un laborator chimic. Se pun astfel bazele orientării bioenergetice în fiziologie, care va cunoaște un mare avânt în secolul următor, odată cu introducerea unor tehnici fizico-chimice din ce în ce mai perfecționate în arsenalul metodologic al cercetărilor biomedicale. Conform acestei noi concepții, toate manifestările vitale se realizează pe seama consumului de substanțe nutritive din mediul înconjurător, cu participarea oxigenului ca factor indispensabil de combustie.*

Paralel cu datele de chimie fiziologică, se impun cercetările de fiziologie a sistemului neuro-muscular, efectuate de Galvani, Du Bois Reymond, Helmholtz, Müller, von Brücke etc. Între timp, Fluorens (1803) descoperă centrii respiratori bulbari, iar Secenov (1858) descrie reflexele creierului. Un aport deosebit a fost adus de Cl. Bernard prin descoperirea nervilor vasomotori, a funcțiilor glicogenolitice ale ficatului și constanței mediului intern. Opera sa de concepție — „Introducere în studiul medicinei experimentale“ (1865) — a influențat profund evoluția ulterioară a fiziologiei, deschizând calea cercetărilor care au dus la descoperirea glandelor endocrine de către Brown Séquard (1890) și la formularea conceptului actual de homeostazie (Cannon, 1932).

Din aceeași perioadă datează cercetările lui Lancereaux (1887) asupra rolului endocrin al pancreasului, precum și denumirea de hormoni dată de Bayliss și Starling (1902) unei substanțe secretate de mucoasa duodenală (secretina) cu rol reglator asupra secreției pancretice.

În domeniul neurofiziologiei, Sherrington (1897) introduce noțiunea de sinapsă, pentru a defini relațiile de contiguitate dintre neuroni, la scurt timp după descoperirea acestora de către Ramon y Cajal (1890), ca entități morfo-funcționale distincte ale sistemului nervos, iar Pavlov (1904) introduce metoda reflexelor condiționate în studiul activității nervoase superioare.

Progrese mari s-au înregistrat și în domeniul fiziologiei sistemului nervos vegetativ, ca cea de a doua cale eferentă a sistemului nervos cerebro-spinal, prin cercetările lui Gaskell (1880), Langley (1898), Dale (1934) etc.

La descoperirea mediației chimice simpatico-parasimpatice de către Otto Loewi (1921) s-a adăugat participarea zonelor reflexogene și a centrilor organo-vegetativi la reglarea neuro-umorală a marilor funcții ale organismului (circulație, respirație, digestie, excreție etc.). În plus, s-a precizat că principalele reacții de apărare și adaptare la condițiile variabile ale mediului extern sau intern se realizează cu participarea sistemului simpatico-adrenergic, pe de o parte, și a complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, pe de alta. Una din primele dovezi morfologice ale legăturilor neuro-vasculare dintre hipotalamus și hipofiză, ca structură complexă de comandă și control al reacțiilor adaptative neuro-endocrino-metabolice, a fost adusă de Gr. T. Popa și Unna Fielding (1930) prin descoperirea sistemului port hipotalamo-hipofizar. Aceasta a constituit baza de plecare a cercetărilor ulterioare privind neurosecreția hipotalamică și factorii de eliberare a hormonilor adenohipofizari, ducând la conceptul actual despre hipotalamus ca glandă endocrină diencefalică. Contribuții valoroase la progresul cunoștințelor de fiziologie a glandelor endocrine au adus și profesorii Paulescu, Parhon și elevii lor, prin cercetările asupra hormonilor pancreatici și epifizari. Prof. N. Paulescu (1921) a descoperit, după cum se știe, hormonul pancreatic hipoglicemiant insulina (pancreina), înaintea lui Banting, Mac Leod și Best (1922), fiind frustrat de binemeritatul premiu Nobel atribuit acestora. La rândul lor, profesorul Parhon și colaboratorii au contribuit substanțial la cunoștințele actuale privind rolul endocrin și metabolic al epifizei de „reglator al reglatorilor“, respectiv al complexului hipotalamo-hipofizar, de către hormonii indolici și peptidici epifizari.

Fiind vorba de contribuții românești la evoluția fiziologiei, trebuie arătat că profesorul D. Danielopolu (1928) și doctorul Ștefan Odobleja (1938), interpretând reglările fiziologice prin prisma aferentației inverse, cu mult înainte ca Norbet Wiener (1940) să fi pus bazele ciberneticii, sunt considerați precursori ai biociberneticii.

Numeroase alte achiziții cognitive și aplicative s-au obținut în ultimele decenii grație progreselor tehnice și orientării cauzal-analitice a fiziologiei:

— s-a reconsiderat conceptul clasic: „un neuron un mediator chimic“, aducându-se dovezi experimentale în favoarea neurotransmiterii umorale duble sau triple;

— s-a precizat rolul de mediator chimic sau contransmițător al unor aminoacizi (acid glutamic, glicină, GABA) și peptide biologice (VIP, NPY, substanța P, neurotensina, peptide opioide etc.);

— s-a întregit capitolul hormonilor clasici cu cel al hormonilor locali, denumiți și factori autacoizi, secretați de sistemul endocrin difuz, paracrin sau APUD;

— s-au descoperit prostaglandinele, prostaciclinele, tromboxanii și leucotrienele, ca produși biologic activi de natură lipidică;

— s-au făcut noi precizări privind participarea receptorilor, canalelor ionice și a pompelor active membranare la generarea manifestărilor electrice, mecanice, secretorii și nervoase celulare etc.

Multe din aceste descoperiri au devenit posibile datorită ultilizării pe scară tot mai largă a tehnicilor biochimice, histochimice, imunohistofluorescente, radioimunologice și microelectrofiziologice moderne. Deși s-au smuls noi și numeroase așchii din stânca de granit a necunoscutelor materiei vii, nu se știe încă la modul exact ce este viața. Nici starea de sănătate, care constituie principalul obiect de studiu al fiziologiei, n-a putut fi definită în mod satisfăcător din punct de vedere fiziologic. Fiind vorba de concepte de referință ale fiziologiei și medicinei în general, în încheierea acestei scurte introduceri istorice vor fi făcute succinte referiri asupra evoluției și stadiului actual al cunoștințelor privind conținutul noțiunilor de viață și sănătate.

Referitor la viață, *dacă ne limităm la definițiile simplificatoare din manualele sau dicționarele curente, se poate găsi cu relativă ușurință o formulare. În realitate, o tratare riguros științifică a vieții este extrem de dificilă. Obstacolul principal îl constituie faptul că, deși științele biologice se află într-o etapă de dezvoltare suficient de avansată, întrucât dispun de metode analitice care țintesc cele mai subtile niveluri de organizare a materiei vii, explicarea unora dintre însușirile ce caracterizează esența vieții nu este încă satisfăcătoare.*

În evoluția conceptului de viață s-au întâlnit adeseori filozofii cu cercetătorii din domeniul biologiei, primii conferind definițiilor apartenența la un concept sau o doctrină filozofică, iar ultimii concentrând formulările asupra esenței vieții la probele ce rezultau din cunoașterea științifică a celui mai complex fenomen din natură. Astfel, în timp ce mulți din marii biologi ai secolului al XIX-lea neagă posibilitatea de a defini viața, ca în cazul lui Pasteur de exemplu, gânditorii materialiști o consideră drept formă de mișcare a materiei vii. Semnificativă din acest punct de vedere este definiția următoare: „Viața este modul de existență a corpurilor albuminoide prevăzute cu capacitatea de autoreînnoire continuă a elementelor chimice ale acestora". Punând accentul pe mișcare și reînnoire, această definiție conține prima trăsătură de esență a fenomenelor vieții, metabolismul. Ulterior, odată cu dezvoltarea și perfecționarea tehnicilor de biologie și fiziologie celulară, accesul către caracteristicile esențiale ale vieții a fost facilitat. Ca urmare, în afara metabolismului au fost considerate ca trăsături definitorii ale vieții autoreproducerea, creșterea și adaptarea. Aceste proprietăți depind de programul genetic propriu fiecărui organism și de influența factorilor de mediu.

*La rândul lor, bioenergeticienii, invocând cel de al doilea principiu al termodinamicii, consideră că materia vie este antientropică, întrucât se opune tendinței de destructurare și disipare a energiei exercitate de mediu. În acest sens, este de menționat definiția vieții dată de Schrödinger (1969) în cartea sa — „*What is life?*" (Ce este viața?): „Viața este o insulă de ordine în oceanul imens al dezordinii entropice". Datorită antientropiei, materia vie este capabilă să-și păstreze structura și să evolueze către un plus de complexitate pe seama preluării energiei potențiale din materia brută și utilizării ei în scop energetic, plastic sau funcțional. Agregatele moleculare rezultate se organizează în celule, complexe celulare și organisme, realizând cu mediul înconjurător schimburi de substanțe, energie și informații. Laboratorul vital se comportă astfel ca un sistem deschis, autoreglat și adaptat la necesitățile variabile ale materiei vii.*

Prin prisma acestor puncte de vedere, viața poate fi considerată ca o formă superioară de mișcare a materiei, rezultată prin evoluție sub influența selecției naturale și caracterizată prin metabolism, autoreproducere, autoreglare și adaptare la condițiile variabile ale mediului extern și/sau intern. La baza sa stau procese fizico-chimice și biologice de o complexitate deosebită, insuficient cunoscute deocamdată.

Atât timp cât reproducerea celulei vii n-a putut fi realizată în condiții experimentale de laborator, originea vieții rămâne obiectul diverselor teorii (creaționiste, panspermiei, generației spontanee, evoluționiste etc.) asupra biogenezei. De un credit crescând se bucură teoriile evoluției chimice (Oparin, 1924; Haldane, 1926), conform cărora viața a apărut și evoluat în apa oceanelor în urma acțiunii energiilor înalte solare asupra pământului abiotic și atmosferei primare. Ca rezultat al unui îndelungat proces de evoluție, majoritatea autorilor consideră că viața are la bază reacții biochimice înalt diferențiate, generatoare de creștere, autoreproducere și realizare a diverselor forme de activitate specifică materiei vii, adaptate și întreținute în limite constante grație echilibrelor homeostazice.

Cea de a doua noțiune intim legată de viață privește sănătatea *definită de OMS ca starea de bine și confort fizic, psihic și social, în absența oricărei boli sau infirmități clinice. În esență, este vorba de relația armonioasă între structuri și funcții ca rezultat al echilibrelor homeostazice și capacității de adaptare la mediu.*

Factorii de menținere a sănătății ca expresie a normalității sunt endogeni și exogeni. Din prima categorie fac parte factorii genetici, care conferă particularitățile genotipice și fenotipice ale individului, influențate de agenții chimici (teratogeni), fizici, alimentari etc. Ei asigură calitatea stofei biologice, starea morfo-funcțională a țesuturilor și aparatelor, precum și reacțiile neuro-endocrino-metabolice de apărare și adaptare la diversele suprasolicitări. La rândul lor, factorii exogeni sunt reprezentați de influențele exercitate în permanență asupra organismului de agenții fizici, chimici, biologici, geografici și cosmici din mediul înconjurător. La aceștia se adaugă factorii socio-economici (familiali, culturali, educaționali, profesionali, relaționali etc.), producători de reacții stresante de diferite grade.

Capacitatea de apărare, adaptare și rezistență a organismului uman la variațiile mediului intern sau extern fiind limitată, diversele agresiuni sau suprasolicitări pot determina alterarea stării de sănătate, ca expresie a „status quo" homeostazic, și instalarea bolii. Ca stare patologică rezultată prin depășirea echilibrelor homeostazice sau alterări structurale, boala reprezintă ansamblul fenomenelor obiective și subiective anormale provocate de cauze endogene sau exogene. Numai cunoscând factorii de menținere a sănătății și de producere a bolilor pot fi etichetate, prevenite sau

tratate corect stările patologice. De aceea, principiul de bază al medicinei: „Primum non nocere“, *impune cunoştinţe fecunde nu numai de patogeneză, ci şi de sanogeneză.*

Deşi conţinutul noţiunilor privind viaţa şi sănătatea este perfectibil, cuantumul cunoştinţelor de fiziologie acumulat până în prezent asigură baza de plecare corespunzătoare şi termenii de referinţă indispensabili oricărui act medical, fie el curativ, preventiv sau recuperator.

FIZIOLOGIE GENERALĂ ŞI CELULARĂ

1. ORGANIZAREA STRUCTURAL-FUNCȚIONALĂ A MATERIEI VII

Organismul uman constă din aproximativ 1×10^{17} *celule* grupate în numeroase tipuri și subtipuri. Fiecare tip de celulă este rezultatul exprimării preferențiale a acelor gene din genomul celular comun care se leagă de funcția sa specializată. Celulele, de unul sau mai multe tipuri, împreună cu produșii lor formează *țesuturi*. Țesuturile, integrate în moduri specifice, formează *organe*. Treapta de integrare și mai elaborată este reprezentată de *tracturi* și *sisteme*, care realizează funcții și mai complexe, înalt integrate. Treapta finală de organizare pe plan biologic este reprezentată de *organismul întreg*. Acesta poate fi, prin urmare, privit ca un vast agregat format din miliarde de unități celulare semiautonome, care trăiesc, funcționează și interacționează în comun, fără tulburări perceptibile atât timp cât organismul este sănătos. Bolile, indiferent de nivelul la care se manifestă (organism întreg, sistem, organ, țesut), își au originea în celule și afectează celule. Citând pe savantul de origine română E. Palade, se poate afirma că „bolile sunt bazic rezultatul malfuncției celulare cumulate".

1.1. COMPOZIȚIA CHIMICĂ A MATERIEI VII

Celula reprezintă cel mai simplu nivel de organizare a materiei vii, la care apare pentru prima oară cea mai importantă caracteristică — capacitatea de autoreproducere. Sub acest nivel se află structurile subcelulare (organite), alcătuite din macromolecule organice, formate, la rândul lor, din elemente chimice, aceleași pentru materia vie, ca și pentru cea lipsită de viață din mediul înconjurător.

1.1.1. ELEMENTELE CHIMICE DIN STRUCTURA MATERIEI VII

În organismul viu se descrie prezența a două categorii de elemente chimice: elementele plastice, sau macroelementele, ce se află în cantități relativ mari și contribuie semnificativ la constituirea structurilor vii; microelementele, oligoelementele sau infinitele celulare, joacă mai ales un

rol catalitic și sunt prezente în cantități extrem de reduse, adesea sub formă de urme.

Macroelementele celulare. Grupul macroelementelor constituie aproximativ 99,7% din materia vie, fiind reprezentate de C, O, H, N, S, P, Cl, Na, K, Ca, Mg. Aproximativ 95% din greutatea organismului este reprezentată de C, O, H și N, ce realizează structurile ternare și cuaternare caracteristice materiei vii dezvoltate pe planeta noastră.

Carbonul (C). Cele cca 14 kg de carbon conținute într-un organism de 70 kg sunt asigurate organismelor animale heterotrofe prin aportul de substanțe organice sintetizate de plante (organisme autotrofe) ce utilizează CO_2 atmosferic. Ca element tetravalent, carbonul participă la formarea scheletului aciclic sau ciclic (poli- și/sau heterociclic), caracteristic substanțelor organice. Legăturile formate înmagazinează mari cantități de energie, ce sunt eliberate și utilizate în diversele activități ale organismului în cursul proceselor de respirație celulară.

Oxigenul (O_2). Atmosfera reprezintă principala sursă de oxigen. Menținerea celor 44 kg de oxigen existente într-un organism de 70 kg se realizează în cadrul unui schimb continuu, cunoscut sub numele de respirație. Absența oxigenului atmosferic este incompatibilă cu menținerea proceselor vitale. Energia necesară menținerii acestor procese își are originea în procesele oxidării celulare. Activat de enzimele lanțului respirator, oxigenul este principalul acceptor al protonilor, formând apa metabolică și eliberând mari cantități de energie stocată în legăturile macroergice ale ATP și PC.

Hidrogenul (H_2). Conținutul organismului în hidrogen (7 kg/70 kg greutate) este asigurat printr-un aport continuu de apă și substanțe organice reduse. Prin intermediul hidrogenului se realizează transferul de electroni și formarea punților de hidrogen caracteristice substanțelor organice. Prin același mecanism, hidrogenul participă la procesele oxidației biologice. Implicat în menținerea echilibrului acido-bazic, hidrogenul mai participă și la sinteza HCl, schimburile ionice membranare etc. Gradientul protonic este generatorul de energie care permite formarea ATP la nivel mitocondrial (teoria chimiosmotică — Mitchell).

Azotul (N_2). Reprezentând aproximativ 14% din greutatea organismului, azotul este introdus sub forma combinațiilor azotate organice (mai ales proteice). Procesul de organificare a azotului atmosferic și mineral este realizat de organismele vegetale autotrofe. La acest ciclu biologic al azotului participă ca verigă obligatorie bacteriile din sol, care mineralizează atât azotul atmosferic (*Azotobacter*, b. *Radicicola*), cât și combinațiile organice (amoniac, acid uric, uree etc.) ajunse în sol (*Nitromonas*, *Nitrosomonas*). Azotul participă la realizarea structurii proteinelor, dar și a unor componente glucidice (hexozamina) și a unor baze azotate (purine, pirimidine) indispensabile structurii și funcției acizilor nucleici.

Sulful (S). Sulfații preluați din sol de către plante sunt transferați organismelor animale, mai ales în forma redusă (grupări SH). În această formă sau sub alte forme (oxidată), sulful reprezintă 0,65% din greutatea organismului (cca 450 g/70 kg greutate). Prezența sa este obligatorie, condiționând formarea aminoacizilor cu sulf (metionină, cisteină, cistină).

Punțile disulfidice (—S—S—) conferă rigiditate polimerilor organici (fibrină) și asigură, alături de grupările SH, structura terțiară a proteinelor, condiționând, totodată, activitatea unor enzime. În forma oxidată (sulfați), sulful participă la formarea unor glucide complexe (acizii condroitinsulfuric și mucoitinsulfuric, heparină etc.), precum și la procesele de detoxifiere hepatică prin sulfoconjugare.

Fosforul (P). Prezent în proporție de 0,5—0,6% (cca 440 g la un organism de 70 kg), fosforul joacă un rol esențial în energetica celulară, contribuind la formarea legăturilor macroergice din ATP și PC. Fosfații de calciu conferă scheletului rigiditatea caracteristică, iar, în forme circulante, reprezintă o importantă capacitate tampon în menținerea echilibrului acido-bazic. Fosfolipidele și fosfoproteinele sunt componenți esențiali ai membranelor și altor structuri infracelulare. Concentrația sanguină a fosforului este de 3,3—3,5 mg/dl (2,4—2,6 mEq/l). Metabolismul fosforului este strâns legat de cel al calciului. Raportul PO_4^{3-}/Ca^{2+} este menținut la valoarea de 1/3, dirijând absorbția și eliminarea corespunzătoare a celor două substanțe. Asimilarea fosfaților din sol este asigurată de organismele vegetale.

Calciul (Ca). Organismul conține calciu în proporție de cca 1,4—1,5% (0,95—1,10 kg la 70 kg greutate). Majoritatea acestei cantități (99%) se găsește în structura scheletului. Restul calciului aflat în organism se găsește fie în formă ionizată (calciu „liber"), fie legat mai ales cu proteinele. Ionii de calciu contribuie la stabilizarea membranelor celulare și lizozomale, la cuplarea excitației cu contracția sau cu secreția, la fagocitoză, coagulare etc. Calcemia normală variază în jur de 10 mg/dl (5 mEq/l). Scăderile prin aport insuficient sau dezechilibrele endocrine (hipoparatiroidism) se însoțesc de tulburări ale excitabilității neuro-musculare (tetanie) și ale homeostaziei osoase (osteomalacie, rahitism etc.).

Clorul (Cl_2). Prezența celor 125 g de clor dintr-un organism de 70 kg este asigurată printr-un aport alimentar zilnic de 3—5 g. Concentrația sa extracelulară, de 103 mEq/l, contrastează puternic cu concentrația citoplasmatică, menținută la valori de cca 4 mEq/l. Se elimină sub formă de cloruri. Ionii de clor participă la menținerea potențialului de repaus al membranei și al echilibrului hidroosmotic. În unele țesuturi (cardiac, nervos), creșterea fluxului de clor contribuie la evoluția potențialelor de acțiune.

Sodiul (Na). Menținerea constantă a cantității de sodiu în organism (55 g/70 kg) se datorează unui aport alimentar mediu de 5—6 g/zi. Concentrația intracelulară de sodiu variază în jur de 10 mEq/l, în timp ce, extracelular, atinge valori de 142 mEq/l. Această repartiție inegală, menținută prin permeabilitatea selectivă a membranei și prin mecanismele de transport activ, contribuie la apariția potențialului de repaus transmembranar. Influxul de sodiu în momentul stimulării este mecanismul responsabil de depolarizare membranară și declanșare a potențialului de acțiune. Sodiul contribuie la menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic. Retenția sodată determină apariția senzației de sete și a edemelor, în timp ce pierderea exagerată de sodiu determină astenie musculară, crampe, cefalee și vărsături.

Potasiul (K). Necesarul zilnic de 3 g asigură menţinerea unei cantităţi totale de 180 g potasiu în organism. Fiind principalul cation intracelular (cca 98%), potasiul asigură presiunea osmotică intracelulară, participând, totodată, la menţinerea potenţialului de repaus, a excitabilităţii celulare şi la repolarizarea din cursul potenţialului de acţiune. Intervine cu rol reglator şi în procese biochimice, cum ar fi sinteza de proteine, glicogen etc.

Magneziul (Mg). Cele 35 g de magneziu existente în organism se localizează predominant intracelular (5—30 mEq/l, faţă de 1,5 mEq/l extracelular). Contribuind la echilibrul osmotic intracelular, Mg acţionează frecvent ca agonist competitiv al calciului şi ca activator enzimatic. Este miorelaxant prin mecanismul inhibării procesului de eliberare a acetilcolinei. Posedă proprietăţi ganglioplegice şi vasodilatatoare directe.

Oligoelementele celulare. Cu toate că reprezintă mai puţin de 0,1% din greutatea organismului, aceste elemente joacă un rol esenţial în desfăşurarea unor procese vitale. Prezenţa lor condiţionează activitatea majorităţii sistemelor de biocataliză (enzimatice etc.), iar carenţa în aceşti factori determină tulburări grave, cu consecinţe adesea fatale pentru organism.

Fierul (Fe). Datele cantitative şi funcţionale privind acest element de covârşitoare importanţă pentru organism sunt discutate pe larg în capitolul privind fiziologia sângelui. Cele aproximativ 5 g de fier existente în organism sub diferite forme condiţionează procese vitale, cum ar fi transportul gazelor (hemoglobina) sau eliberarea energiei în lanţul respirator (citocromii).

Cuprul (Cu). Concentraţia circulantă a cuprului variază între 92 şi 123 µg/dl. Necesarul zilnic asigurat prin alimente este de cca 2 mg în condiţiile unei eliminări egale prin bilă, fecale şi urină. Forma circulantă principală este cea de ceruloplasmină (α_2-globulină cuprică), compus important antiperoxidant, care protejează organismul de acţiunea peroxizilor eliberaţi de fagocite. Facilitează absorbţia şi utilizarea fierului, participând, de asemenea, şi la procesele de transport şi utilizare energo-eliberatoare ale oxigenului.

Manganul (Mn). Prezent în concentraţii de 4 µg/dl sânge, necesarul zilnic de mangan variază între 3 şi 9 mg. Este un factor activator al numeroase sisteme enzimatice (de exemplu: carboxilaza, fosfoglucomutaza şi unele ATPaze) şi favorizează utilizarea vitaminei B_{12}. Manganismul cronic se însoţeşte de leziuni neuronale cu tulburări motorii de tip extrapiramidal şi nevrite periferice.

Iodul (I_2). Condiţionează sinteza şi activitatea hormonilor tiroidieni, fiind descris în această calitate la capitolul de fiziologie endocrină.

Fluorul (F_2). Necesarul zilnic de fluor (1,4—1,8 mg) adus prin apa potabilă şi alimente asigură menţinerea unei concentraţii de 100—200 µg/dl sânge. Se depozitează în dentină şi oase, fiind cunoscut pentru unele activităţi metabolice (blocant al beta-oxidării acizilor graşi), dar mai ales pentru rolul său în prevenirea cariei dentare.

Zincul (Zn). Jucând un rol important de cofactor în activarea a numeroase metaloenzime (monoaminoxidaze, anhidraza carbonică, alcool dehidrogeneza), concentraţia plasmatică a zincului este de 0,5—1,0 mg/dl, fiind asigurată printr-un aport alimentar zilnic de 10—15 mg. Este implicat în procesele de oxidare, intră în constituţia insulinei, heparinei şi a altor substanţe biologic active.

Cobaltul (Co). Necesarul zilnic de cobalt (5—7 µg) se concentrează mai ales în ficat, unde participă la sinteza vitaminei B_{12}, cu rol în hematopoieză, neurotroficitate, creşterea şi regenerarea tisulară.

Alte microelemente importante sunt: nichelul (Ni) (favorizează hematopoieza şi funcţionalitatea sistemelor contractile); molibdenul (Mo) (participă la procesele de oxidoreducere şi hematopoieză); aluminiul (Al) (activator cunoscut al succinil dehidrogenazei); cromul (Cr) (implicat în hematopoieză, biosinteza acizilor graşi şi a colesterolului); seleniul (Se) (contribuie la activitatea glutation peroxidazei şi vitaminei E); bromul (Br) (cu rol în procesele de excitaţie şi inhibiţie nervoasă); siliciul (Si) (cu acţiune fibroplastică).

1.1.2. COMBINAŢIILE ORGANICE ŞI ANORGANICE DIN MATERIA VIE

Elementele chimice mai sus enumerate se combină complex, formând substanţele organice şi anorganice caracteristice materiei vii. Organismul uman adult este format din apă (60%), proteine (15%), lipide (14%), glucide (15%) şi săruri minerale (5%). Proporţia acestor substanţe diferă în funcţie de caracteristicile morfo-funcţionale ale zonei luate în consideraţie (tabelul I).

TABELUL I

Compoziţia chimică procentuală în diferite organe şi ţesuturi

Substanţa chimică	*Ţesut, organ (%)*					
	Sânge	*Ficat*	*Muşchi striat*	*Creier*	*Piele*	*Os*
Apă	79	60—80	72—78	78—85	66—70	20—25
Proteine	19	15	18—20	8	25	30
Glucide	0,1	1—15	0,6	0,1	0,01	0,01
Lipide	1	3—20	3	12—15	7	0,01
Săruri minerale	0,9	0,01	1	1	0,6	45

1.1.2.1. Substanţele organice

Proteinele. Reprezentând din punct de vedere biologic principalii constituenţi ai materiei vii, proteinele sunt formate din aminoacizi cuplaţi în structuri ce pot ajunge la grade neobişnuite de complexitate.

Structura proteinelor se caracterizează printr-o riguroasă *specificitate*. Aceasta rezultă din secvenţa aminoacidică şi configuraţia spaţială a moleculei.

Clasificare. În afara clasificării chimice uzuale (tabelul II), din punct de vedere funcțional proteinele se grupează în două categorii: proteine structurale și funcționale.

TABELUL II

Clasificarea substanțelor de natură protidică

I. Aminoacizi: — esențiali
  — neesențiali

II. Peptide:
- A. Oligopeptide:
  - — dipeptide (carnozina, anserina)
  - — tripeptide (glutation)
- B. Polipeptide:
  - — hormoni (ADH, ACTH, STH, insulina etc.)
  - — peptide biologic active (angiotensina, plasmakinine)

III. Protide:
- A. Holoproteine (proteine):
  - — protamine
  - — histone
  - — albumine
  - — globuline
- B. Heteroproteine (proteide):
  - — scleroproteine (keratina, elastina, gelatina)
  - — fosfoproteine (caseina)
  - — glicoproteine (eritropoietina)
  - — lipoproteine
  - — cromoproteine (hemoglobina, mioglobina etc.)
  - — nucleoproteine

Proteinele structurale, în majoritatea lor fibrilare, formează structurile celulare de rezistență, tensive și elastice.

Proteinele funcționale sintetizate în celule pot avea o prezență temporară la acest nivel, fiind eliminate în mediul extracelular, unde circulă exercitându-și funcția la nivelul structurilor-țintă (hormoni). Proteinele funcționale permanente rămân în celula de origine, unde îndeplinesc numeroase roluri. Din această categorie fac parte, de exemplu, proteinele-enzime cu rol biocatalitic sau nucleoproteinele din constituția genomului, ce controlează sintezele și funcțiile celulare, precum și transmiterea caracterelor ereditare. În general, proteinele funcționale sunt de tip globular.

Caracteristici fizico-chimice. Într-o succintă enumerare, proprietățile mai importante ale moleculelor proteice sunt următoarele:

— *greutatea moleculară mare*, atingând valori de ordinul a 10^5 unități Svedberg, le împiedică să traverseze pasiv membranele celulare și joacă un rol deosebit în schimburile hidroelectrolitice dintre diversele compartimente ale organismului;

— *caracterul amfoter*, datorat prezenței simultane a grupărilor aminice și carboxilice, le face să se comporte ca acizi în medii alcaline și ca baze în medii acide. Acest fapt explică participarea proteinelor ca sisteme tampon în echilibrul acido-bazic. Echilibrul dintre cele două stări se realizează la un pH al mediului caracteristic fiecărei proteine, cunoscut sub denumirea de *punct izoelectric*. La acest pH, majoritatea proprietăților (solubilitate, conductibilitate electronică, vâscozitate, presiune osmotică, reactivitate chimică etc.) atinge valori minime. Existența grupărilor polare (cu sarcini electrice) determină și proprietatea *migrării în câmp electric* a proteinelor, utilizată în metode de separare, cum ar fi electroforeza;

— *solubilitatea* diferă în funcție de tipul de proteină și de solvent. Albuminele sunt hidrosolubile, având rol în transportul altor substanțe și menținerea presiunii osmotice, în timp ce globulinele sunt solubile doar în soluții alcaline. Proteinele fibrilare sunt insolubile;

— *capacitatea de hidratare* se datorează interacțiunii grupărilor polare cu dipolii apei din mediu. Hidrofilia, alături de greutatea moleculară mare și de solubilitate, determină *presiunea coloidosmotică* a compartimentului lichidian în care se află proteine. Această presiune reprezintă un factor important în direcționarea fluxurilor de apă dintre diverse compartimente ale mediului intern. Greutatea moleculară mare a proteinelor determină și *vâscozitatea* soluției în care se găsesc, condiționând hidro- și mai ales hemodinamica circulatorie;

— *activitatea optică*, capacitatea de a devia planul luminii polarizate, se datorează prezenței carbonului asimetric din molecula proteică. Aminoacizii naturali (cu excepția glicocolului) sunt optic activi și levogiri.

Sinteza proteinelor. Are loc la nivelul unor organite celulare specializate — ribozomii. Reacția chimică cheie a acestui proces este formarea legăturii peptidice (fig. 1).

În afara aminoacizilor, la sinteză mai participă ARN ribozomal (ARNr), ARN mesager (ARNm) format la nivelul nucleului și ARN de transfer (ARNt) citoplasmatic, precum și factori de suport, cum ar fi enzime de activare a aminoacizilor (aminoacil ARNt-sintetaza), factori de inițiere, transfer, terminare etc.

Informația necesară sintezei unei anumite proteine este stocată la nivelul genei structurale specifice, sub forma codificată a secvenței bazelor purinice și pirimidinice din structura moleculei de ADN. Fiecărui aminoacid îi corespunde o grupare caracteristică de 3 baze (codon), numărul total al combinațiilor posibile fiind de 64. Prin procesul de transcripție, codul este transferat moleculei de ARNm care, sintetizată în nucleu, este ulterior trecută în citoplasmă, acționând la nivelul ribozomilor. În cursul acestui proces, fiecare secvență din ADN este transformată într-o secvență corespunzătoare pe ARNm, corespondența bazelor azotate fiind următoarea:

ADN	*ARNm*
Guanină (G)	Citozină (C)
Citozină (C)	Guanină (G)
Adenină (A)	Uracil (U)
Timină (T)	Adenină (A)

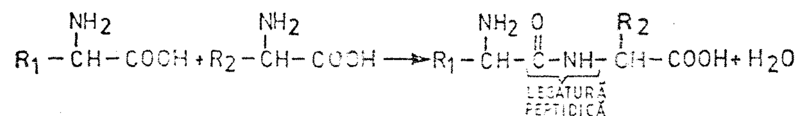


Fig. 1. Formarea legăturii peptidice.

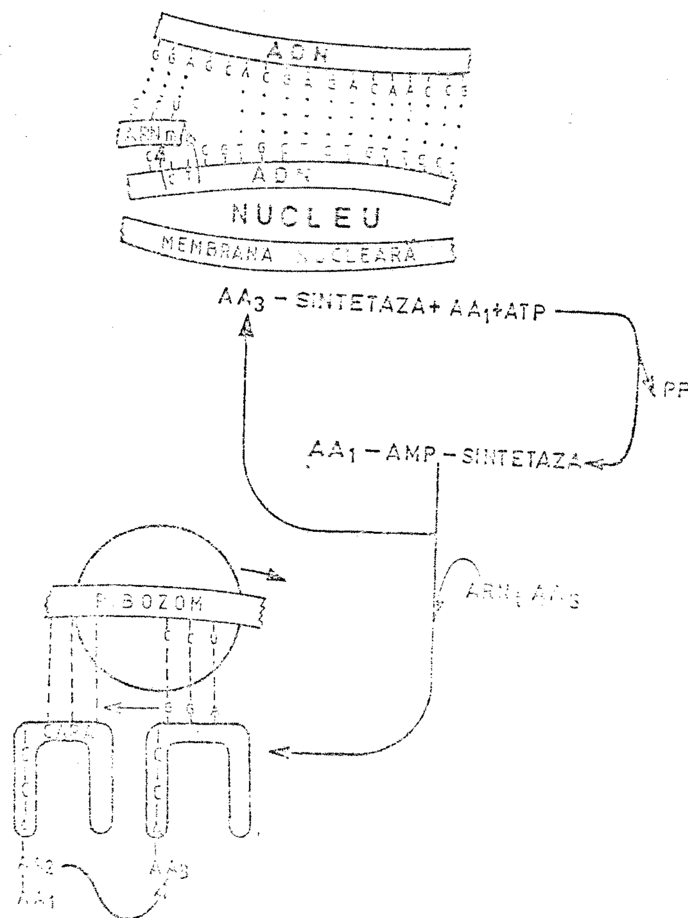


Fig. 2. Mecanismul general de sinteză a proteinelor (modificat după Sodemann, 1974).

În același timp, la nivelul citoplasmei are loc activarea aminoacidului în prezența ATP sub acțiunea aminoacil sintetazei specifice, rezultând un complex aminoacil AMP-sintetază. În prezența ARNt specific, sintetaza este eliberată și se formează complexul ARNt-aminoacid activat. ARNt este sintetizat tot prin transcripție la nivelul ADN purtător de informație (fig. 2.).

Aminoacizii activați și cuplați cu ARNt sunt transportați la nivelul ribozomilor, unde are loc sinteza proteinelor ce se desfășoară, după Palade și Farquhar (1981), în 3 faze succesive: de inițiere, de elongare și terminală.

În *faza de inițiere*, sinteza este declanșată sub influența unor factori de inițiere și mai ales de ARNm, care conține o secvență (codon) de inițiere (AUG) ce se fixează pe subunitatea 40 S a ribozomului (poliribozomului). Pe codonul de inițiere se fixează ARNt de inițiere, care conține anticodonul de inițiere (secvența complementară) și transportă metionină. ARNt de inițiere este adus la nivelul unui situs (P-peptidil) din subunitatea 60 S.

În *faza de elongare*, pe codonul ce urmează celui de inițiere se fixează ARNt corespunzător, ce aduce primul aminoacid din secvența proteică, poziționându-se în dreptul unui al doilea situs (A) din subunitatea 60 S. Când 2 molecule de ARNt sunt fixate pe ribozom, intră în acțiune o transpeptidază ribozomală, care transferă reziduul formilmetioninic de pe ARNt din situsul P, pe ARNt din situsul A, unde se formează un dipeptidil-ARNt. Urmează un fenomen complex, numit translocare, în cursul căruia dipeptidil-ARNt și ribozomul se deplasează în direcții opuse pe distanța de un codon. Prin această mișcare, dipeptidil-ARNt ajunge în situsul P, iar în situsul A rămas liber se fixează ARNt încărcat cu al doilea aminoacid din secvență. Prin repetarea procesului se adaugă noi aminoacizi în concordanță cu codul transmis. Procesul se realizează cu participarea unor factori de elongație și a energiei furnizate de ATP și GTP.

Faza terminală este declanșată de codonul terminal al ARNm (UGA sau UAA) ajuns în dreptul situsului A. Pe acest codon nu se fixează ARNt, ci proteinele de terminare. În acest moment, transpeptidaza desface legătura dintre lanțul peptidic format și ultimul ARNt. Peptidul trece în citoplasmă, unde, în subunitățile ribozomale, se disociază. În majoritate, procesul descris se realizează la nivelul unor ansambluri ribozomale (poliribozomi).

Reglarea sintezei proteinelor. Se realizează prin două procese de sens contrar, descrise de biochimiști sub denumirile generale de *blocaj prin produs final și activare (inducție) prin substrat*. Procesele sunt reprezentate în schema alăturată (fig. 3).

La nivelul organismului întreg, sinteza proteică este controlată de un ansamblu de factori neuro-umorali. Din acest punct de vedere, se descrie intervenția hormonilor anabolizanți activatori (somatotrop, insulină, androgeni etc.) și catabolizanți (ACTH, cortizon, tiroxină etc.).

Căile metabolice urmate de proteinele introduse în organism sunt multiple, cataboliții rezultați fiind eliminați în mediul extern (fig. 4).

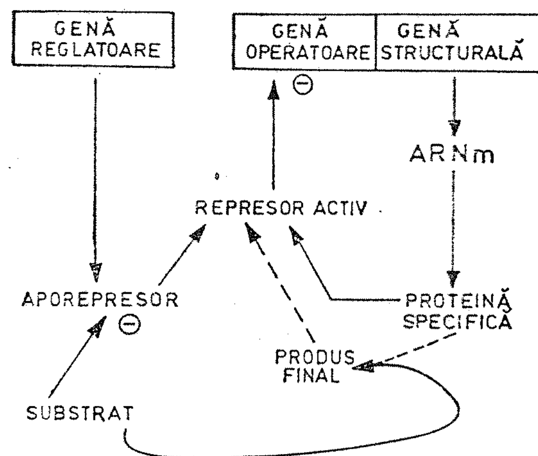


Fig. 3. Autoreglarea intracelulară a sintezei de proteine (reprezentare schematică).

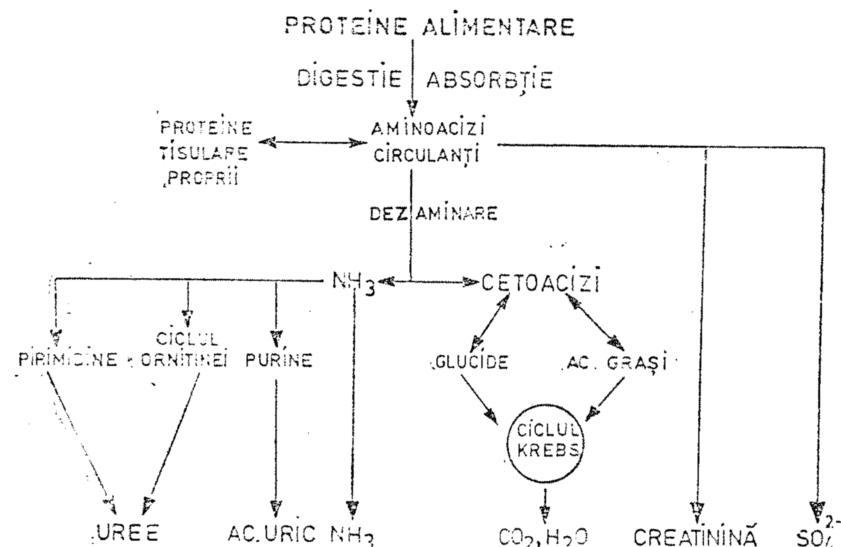


Fig. 4. Reprezentare schematică a metabolismului proteinelor și aminoacizilor (după Toporek, 1968).

Glucidele. Alături de funcția energogenă esențială pe care o îndeplinesc, glucidele au și roluri structurale (de exemplu, în țesutul cartilaginos) sau funcționale (ribozele acizilor nucleici etc.). Sunt substanțe ternare, care prezintă grade diferite de complexitate reflectate în clasificarea alăturată (tabelul III).

TABELUL III

Clasificarea substanțelor de natură glucidică

I. Oze:
- A. Trioze:
  - — aldehida glicerică
  - — dihidroxiacetonă
- B. Pentoze:
  - — riboză
  - — dezoxiriboză
- C. Hexoze:
  - — glucoză
  - — galactoză
  - — fructoză
- D. Derivați:
  - — ozamine
  - — acizi uronici

II. Ozide:
- A. Holozide:
  - — oligozide: dizaharide (maltoză, lactoză, zaharoză)
  - — poliozide: amidon, celuloză, glicogen
- B. Heterozide:
  - — poliuronide
  - — polihexozamine
  - — acid hialuronic (mucoitinic)
  - — acid mucoitinsulfuric
  - — acid condroitinsulfuric

Principalul compus glucidic folosit de organism este glucoza. Utilizările glucozei în organism sunt multiple (fig. 5). O parte din glucoza neutilizată în alte căi metabolice este convertită în glicogen, stocat mai ales în ficat și mușchi. Majoritatea glucozei este oxidată în vederea obținerii energiei necesare funcțiilor vitale.

Acest proces se desfășoară în două etape succesive: *etapa anaerobă* (Embden-Mayerhof), în care se formează acid piruvic sau lactic, și *etapa aerobă* (ciclul Krebs al acizilor tricarboxilici), în care se ajunge la transformarea finală în CO_2 și H_2O, cu eliberarea unor mari cantități de energie stocată în ATP. Glucoza poate fi convertită în alți metaboliți (acizi grași și glicerol, aminoacizi și alte hidrocarbonate — pentoze, galactoză). Glicemia, concentrația glucozei circulante, este menținută în limite normale (0,8—1,2 g/l) prin intervenția unor mecanisme homeostazice de control neurohormonal, care asigură echilibrul dintre utilizarea glucozei circulante și eliberarea sa din depozite (fig. 6).

Lipidele. Îndeplinind importante roluri structurale și funcționale, lipidele se găsesc în organism sub forma unor combinații chimice simple sau complexe (tabelul IV).

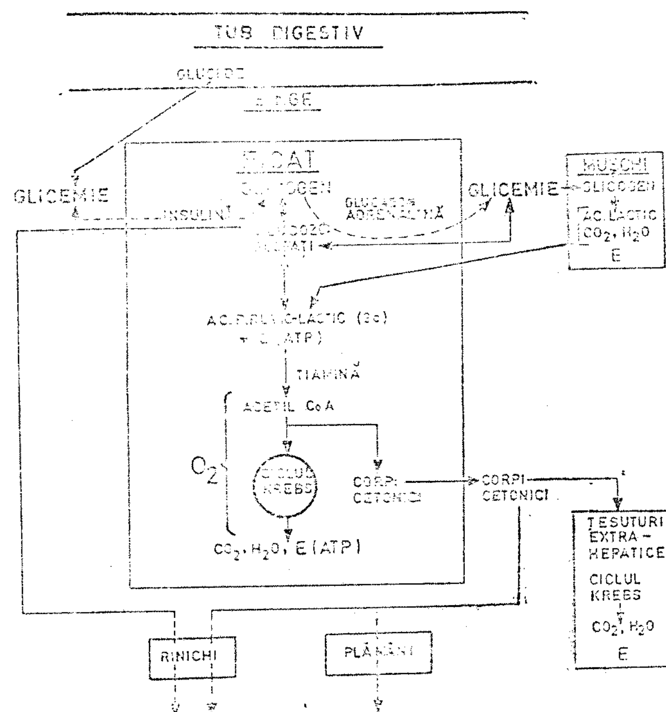


Fig. 5. Distribuția și metabolismul glucozei în organism.

TABELUL IV

Clasificarea substanțelor de natură lipidică

I. Lipide simple:
- A. Gliceride (trigliceride) — esteri de glicerol: tripalmitina etc.
- B. Ceride — esteri ai alcoolului miricic: ceara
- C. Steride — esteri ai sterolilor: colesterol

II. Lipide complexe:
- A. Fosfatide:
  - — glicerolfosfatide — lecitine (fosfatidilcolina)
    - — cefaline (fosfatidiletanolamina)
  - — sfingolipide — sfingomielina
- B. Glicolipide:
  - — cerebrozide
- C. Lipoproteine

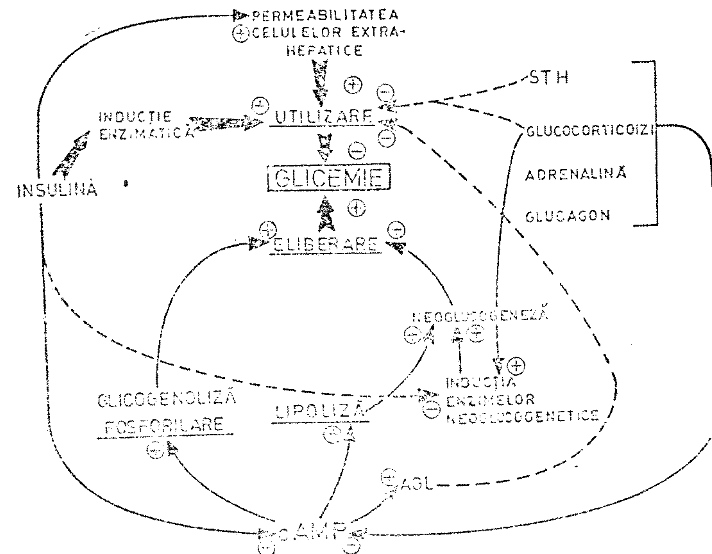


Fig. 6. Câteva dintre mecanismele hormonale ale reglării glicemiei.

Intrând în structura biomembranelor, lipidele le conferă o serie de caracteristici ce contribuie la menținerea integrității celulare (permeabilitate selectivă, tensiune superficială, rigiditate etc.). Lipidele îndeplinesc în organism și roluri energetice, funcționale și metabolice. Intrând în ciclul Krebs prin placa turnantă a acetil coenzimei A, acizii grași eliberează în medie 9,1 kcal/g, producând, totodată, importante cantități de corpi cetonici (fig. 7).

Originea lipidică a hormonilor sterolici (corticosuprarenalieni, sexuali), precum și a prostaglandinelor (hormonii locali, derivații eicosanoidici de acid arahidonic), rolul de mesager secund intracelular atribuit fosfatidilinozitolului ș.a. reprezintă doar o ilustrare parțială a intervenției lipidelor în reglarea funcțională a numeroaselor activități celulare.

În organism există importante depozite lipidice. La acest nivel, prin procese de lipogeneză și lipoliză se produc continuu depozitarea excesului de substanțe energogenetice și, respectiv, mobilizarea acizilor grași necesari în alte zone. Echilibrul dintre aceste procese este controlat pe căi nervoase și hormonale (fig. 8).

1.1.2.2. Substanțele anorganice

Apa. Atât din punct de vedere cantitativ, cât și datorită funcțiilor pe care le îndeplinește, apa reprezintă o componentă principală a materiei

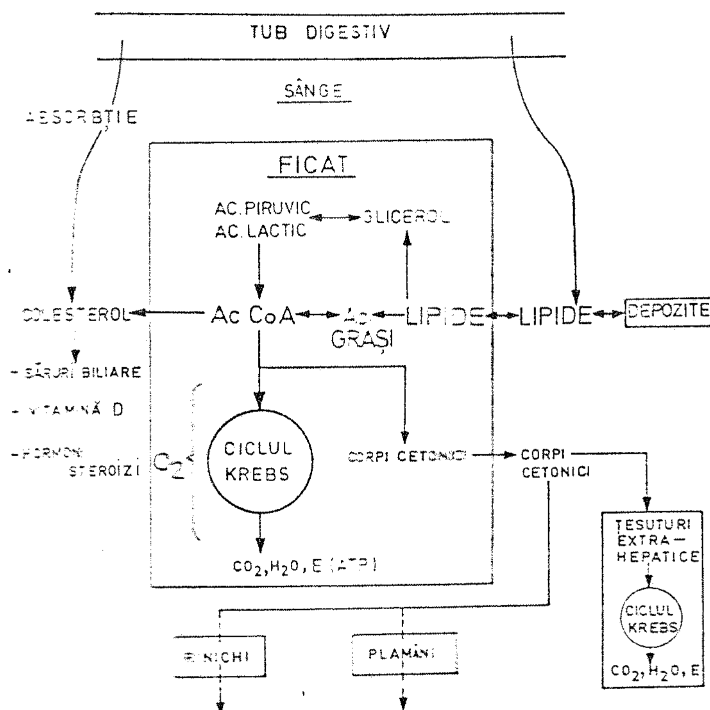


Fig. 7. Circuitul metabolic al lipidelor în organism.

vii. La organismele pluricelulare, apa realizează majoritatea mediului intern ce asigură protecția și homeostazia. Cum datele privind compartimentarea și circuitul apei în organism vor fi discutate în alte capitole, ne vom limita în cele de față doar la o descriere succintă a acelor proprietăți fizico-chimice ale apei ce explică importanța sa în economia sistemelor vii.

Structura moleculară: datorită dispunerii oxigenului și hidrogenului în triunghi isoscel, molecula de apă se comportă ca un dipol electric. Din acest motiv, moleculele de apă interacționează ușor cu diferite substanțe hidrofile, formând un strat apos ce le determină atât solvirea, cât mai ales configurația spațială (de exemplu, la proteine). Natura polară a moleculelor de apă favorizează formarea și desfacerea rapidă a legăturilor de hidrogen slabe, determinând, în funcție de temperatură, aranjamente spațiale diferite. La temperaturi joase, moleculele de apă se asociază formând trihidroli (gheață), apa lichidă este formată din dihidroli, iar forma gazoasă (vapori), din monohidroli.

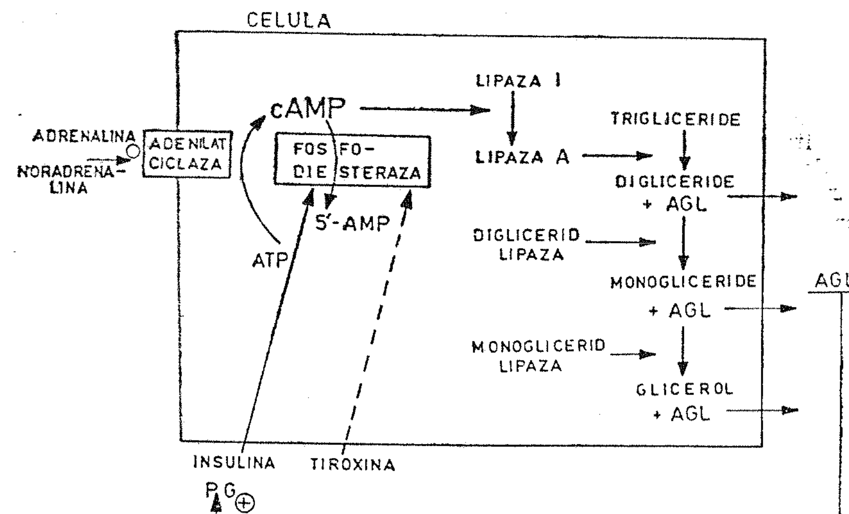


Fig. 8. Reglarea hormonală a lipolizei. Mărind concentrația de cAMP direct (prin activarea adenilat ciclazei) sau indirect (prin blocarea fosfodiesterazei), adrenalina, noradrenalina și hormonii tiroidieni activează lipoliza și măresc concentrația acizilor grași liberi circulanți (AGL). Insulina și unele prostaglandine (PG) scad concentrația de cAMP, reducând lipoliza.

Moleculele de apă disociază simetric și cu ușurință în protoni și ioni hidroxil, care îi asigură caracterul neutru. Alături de configurația moleculară de dipol, neutralitatea apei, precum și densitatea sa relativ redusă o fac să reprezinte un mediu extrem de favorabil desfășurării reacțiilor biochimice din organism. Ea participă la formarea legăturilor de hidrogen, la desfășurarea reacțiilor enzimatice de hidroliză.

Tensiunea superficială a apei, fiind relativ mare, reprezintă un factor important atât biochimic (favorizează, de exemplu, fixarea substratului pe suprafața moleculei enzimatice), cât și reologic (influențează circulația sângelui).

Caracteristicile electrice ale apei pure (rezistență electrică specifică mare) o fac să se comporte ca un dielectric perfect. În schimb, soluțiile apoase ce formează organismele vii sunt foarte bune conducătoare de electricitate.

Proprietățile termice ale apei din organism explică rolul pe care apa îl joacă în procesele termoreglării. Având o căldură specifică mare (1 kcal/g), apa înmagazinează mari cantități de energie termică, pe care o transportă de la zonele de producere spre zonele de eliminare. Conductibilitatea calorică a apei fiind de asemenea ridicată, devine posibilă uniformizarea temperaturii organismului. Dacă la acestea se adaugă și capacitatea de a ceda prin evaporare (transpirație) mari cantități de ener-

gie termică (căldură latentă: 536 kcal/l), devine lesne de înțeles de ce apa reprezintă principalul transportor și disipator al căldurii produse de organism, împiedicând apariția hipertermiei locale și generale.

Sărurile minerale. O importanță deosebită pentru funcționalitatea organismului o reprezintă forma electrolitică, disociată, a acestor săruri solvite în mediile intra- și extracelular. Repartiția electroliților diferă de la un compartiment la altul. Astfel, în mediul extracelular predomina, dintre cationi, sodiul (Na^+), iar, dintre anioni, Cl^- și CO_3H^-. Intracelular predomină K^+, iar, dintre anioni, PO_4^{3-}, alături de anionii organici cu moleculă mare. Rolurile acestor electroliți, parțial discutate mai sus (vezi elementele chimice), vor fi reluate și aprofundate în alte capitole.

2. ORGANIZAREA STRUCTURALĂ A CELULEI

S-a descris existența a două tipuri (arhetipuri) de celule: *procariote* (prezente la bacterii și unele alge; nu au genomul separat de citoplasmă într-un nucleu definit) și *eucariote* (prezente la protozoare și toate metazoarele, inclusiv omul; au genomul izolat de citoplasmă într-un nucleu clar definit). În cele ce urmează se vor descrie caracteristicile structurale ale celulei eucariote.

Dimensiunile reduse ale celulelor eucariote (în general sub 100 μm) au necesitat introducerea și dezvoltarea unor tehnici de studiu cu capacități de rezoluție din ce în ce mai mari, începând cu microscopia optică și terminând cu cele mai actuale variante de microscopie electronică, la care s-au adăugat metode de analiză spectrală (rezonanța electronică de spin — RES; rezonanța magnetică nucleară — RMN), metode izotopice, microelectro-fiziologice, tehnici de separație fizico-chimice etc.

Fiecare celulă eucariotă are o membrană celulară (plasmalemă), care o separă de mediul extracelular, și un sistem de membrane intracelulare, care depășește de cca 10—20 de ori plasmalema, atât în ceea ce privește masa, cât și suprafața. Membranele intracelulare sunt de cel puțin 10 tipuri diferite structural, biochimic și funcțional, fiecare tip fiind organizat ca un compartiment închis. Prin urmare, celula reprezintă „un sistem înalt compartimentat, în care o serie de compartimente mici (diferite prin natura membranei și conținut) sunt incluse într-un compartiment relativ mare, comun și continuu, numit matrice citoplasmatică" (fig. 9).

În afară de plasmalemă și matricea citoplasmatică, celula este constituită dintr-o serie de compartimente subcelulare, denumite și organite celulare, destinate fiecare îndeplinirii unei funcții specializate. La rândul lor, organitele celulare pot fi de două tipuri. Unele sunt ansambluri macromoleculare (proteine sau nucleoproteine), localizate de obicei în matricea citoplasmatică (mai rar în alte compartimente). Funcționarea lor depinde direct de gradientele chimice și electro-chimice create de plasmalemă. Ele sunt reprezentate de ribozomi și aparatul locomotor (citoschelet, sisteme de microtubuli și filamente) și nu pot fi diferențiate decât arbitrar de sistemele cu grad mai redus de complexitate (sisteme multienzimatice, filamente și particule). A doua categorie de organite este reprezentată de compartimente celulare delimitate de o membrană și conținând o matrice proprie. Funcția lor depinde de gradientele locale create de sistemul de citomembrane intracelulare. Din această categorie fac parte mitocondriile, lizozomii, aparatul Golgi, reticulul endoplasmatic etc.

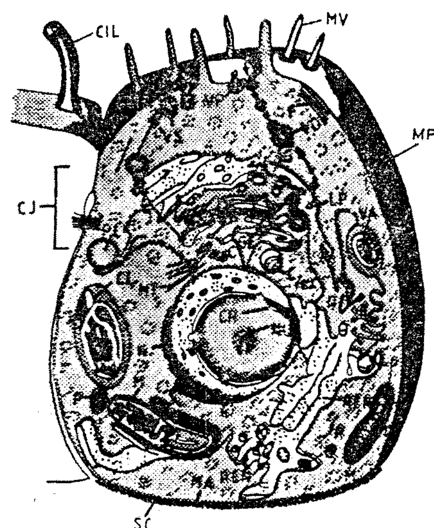


Fig. 9. Reprezentare schematică a unei celule (refăcut după Novikoff și Holtzman, 1976). VA, vacuolă autofagică. c, centriol. cl, cloroplast. CIL, cil. CR, cromatină. VD, vacuolă digestivă. E, microfilament. G, glicogen. AG, aparat Golgi. Cj, complex joncțional. PL, picătură de grăsime. M, mitocondrie. MT, microtubuli. MV, microvili. N, nucleu. NU, nucleol. P, peroxizomi. LP, lizozom primar. MP, membrană plasmatică. VP, vezicule de pinocitoză. R, ribozomi-polizomi. Crez, corpi reziduali. RER, reticul endoplasmatic rugos. REN, reticul endoplasmatic neted. VS, vacuolă de secreție.

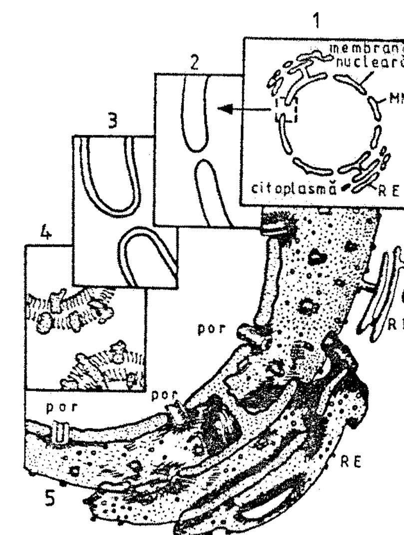
2.1. NUCLEUL

Localizat de obicei în centrul celulei, nucleul are o formă sferică sau ovoidală, cu un diametru de 3—5 μm și un volum mediu de cca 50 μm^3 (aproximativ 10% din volumul celulei). În funcție de tipul și starea celulei, se descriu numeroase variații de formă și dimensiune. În celulele aflate în interfază, nucleul este un compartiment celular distinct, separat de citoplasmă printr-o membrană nucleară. Aceasta constă din două foițe (internă și externă) organizate într-o cisternă perinucleară ce face parte din reticulul endoplasmatic (fig. 10).

În zonele de contiguitate dintre cisterne se află fenestrații (pori nucleari), cu un diametru de cca 80 nm și prevăzute cu o structură numită complex de por. Porii sunt probabil zonele de schimb macromolecular nucleo-citoplasmatic. Este posibilă și realizarea unor schimburi între nucleu și cisternele reticulului endoplasmatic. Foița externă a membranei nucleare are o structură identică cu cea a reticulului endoplasmatic cu care se continuă. Uneori prezintă ribozomi. Foița internă este dispusă pe o căptușeală laminară (lamina fibroasă), pe care sunt fixate complexele de por, și interacționează cu cromatina nucleară.

Nucleul conține genomul celulei, care constă dintr-un număr definit de molecule lungi de ADN, având fiecare structura în dublu helix, caracteristică. Lungimea lor totală atinge în celula umană valoarea de cca 1,60 m, ele conținând un volum de informație de aproximativ 9×10^{11} biți.

Fig. 10. Reprezentare schematică a membranei nucleare (după I. Diculescu și colab., 1983). (1) membrana nucleară și relațiile sale cu reticulul endoplasmatic (RE); (2) și (3) reprezentare schematică a membranei nucleare; (4) structura moleculară schematică a membranei nucleare; (5) reprezentare tridimensională.



Nucleul mai conține echipamentul necesar separației genomului, replicării sale în vederea diviziunii, transcripției sale pe ARN și prelucrării transcriptului original în formele de ARN mesager, de transport și ribozomal.

De asemenea, în nucleu are loc asamblarea subunităților ribozomale. Componenta principală a nucleoplasmei este cromatina (o nucleoproteină), organizată sub formă de fibrile. Fiecare fibrilă constă dintr-o panglică ce conectează o serie de granule cu diametrul de cca 10 nm. Fiecare granulă este un octamer conținând 4 proteine bazice (histone), iar panglica asociată este un segment conținând 200 de perechi de baze ale unei molecule foarte lungi de ADN în dublu helix. Molecula de ADN înfășoară fiecare granulă și se extinde de la o granulă la următoarea, formând o legătură de 4—5 nm. O granulă și una dintre legături formează subunitatea repetitivă a fibrilei de cromatină — *nucleozomul*. Nucleozomul este considerat subunitate de bază a genomului.

Deși în cele de față nu este posibil să se discute și procesul diviziunii celulare, trebuie totuși menționat că fiecare cromozom conține o singură moleculă de ADN și este format din nucleozomi compactați astfel încât să realizeze o structură de 10^4 ori mai scurtă decât molecula de ADN (fig. 11).

Nucleolul. Nucleul interfazic conține 1—2 corpusculi globulari, numiți nucleoli, al căror număr și dimensiuni sunt direct proporționale cu intensitatea sintezelor proteice în celula implicată. Nucleolii sunt formați dintr-o structură fibrilară și una granulară, separate printr-o complexă arie de contact. La nivelul lor se sintetizează și se cuplează cu proteinele

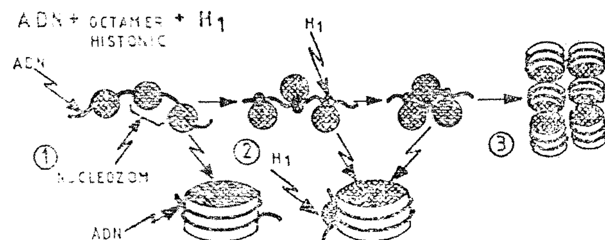


Fig. 11. Nucleozomii și fibrilele de cromatină. Ilustrare a suprastructurilor (1, 2, 3) ce permit formarea cromozomilor compacți (3).

specifice ARN ribozomal ce intră în structura subunităților ribozomale. Particulele ribozomale sunt stocate provizoriu în structura granulară, fiind apoi trecute în citoplasmă prin porii nucleari.

2.2. MATRICEA CITOPLASMATICĂ

2.2.1. RIBOZOMII

În matricea citoplasmatică ,cea mai importantă activitate este sinteza de proteine, realizată cu participarea unui mare număr de molecule și ansambluri macromoleculare, dintre care cele mai reprezentative sunt ribozomii. Aceștia sunt particule de 20—25 nm diametru și au un coeficient de sedimentare de 80 S. Ei sunt formați din două subunități: o subunitate mică (40 S), conținând o moleculă de ARN ribozomal (18 S) și cca 30 de proteine diferite, și o subunitate mare (60 S), conținând 3 molecule de ARNr (23 S, 5,8 S și, respectiv, 5 S), precum și cca 50 de molecule proteice. Cuplarea acestor subunități se realizează în prezența ARNm cu participarea ARNt, care aduce aminoacizii necesari sintezei (fig. 12).

Procesul, constând din trei faze sucesive (inițiere, elongație, terminare), a fost descris mai sus. De obicei, translația unei molecule de ARNm are

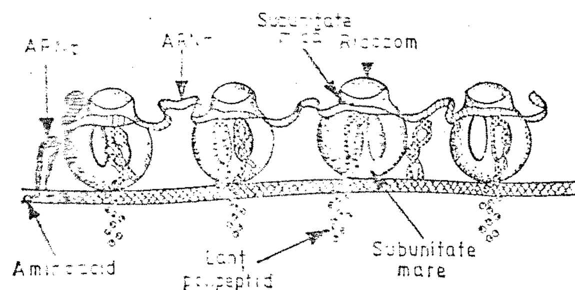


Fig. 12. Reprezentare schematică a ribozomilor și desfășurării sintezei de proteine (după Guyton, 1984).

loc simultan pe un număr de ribozomi proporțional cu lungimea moleculei. Acest complex se numește polizom (poliribozom) și conține un ribozom pentru fiecare 30 de codoni de pe ARNm (sau pentru fiecare aproximativ 3 300 daltoni Mr ai proteinei produse). Majoritatea ribozomilor se găsește sub formă de polizomi, iar numărul subunităților libere este în general redus. La rândul lor, polizomii pot fi liberi în citoplasmă sau atașați membranelor reticulului endoplasmatic.

2.2.2. RETICULUL ENDOPLASMATIC

Este compartimentul intracelular cu cea mai complexă geometrie și cea mai mare diversitate funcțională. Constă dintr-o rețea de canale și cisterne, delimitate de membrane individualizate, ce străbat citoplasma de la plasmalemă la nucleu (fig. 13).

Reticulul endoplasmatic (RE) formează în jurul nucleului cisterna perinucleară sau învelișul nuclear, deja discutat, iar la periferie rămâne separat de plasmalemă printr-un strat subțire, fibrilar și dens de citoplasmă, numit și exoplasmă (termen desuet).

Rețeaua este delimitată de o membrană fină ce o separă de matricea citoplasmatică. Este formată din tubuli (∅: 50 nm) contorți și anastomozați și cisterne (saci) turtite (50—70 nm/10 μm). Când sunt numeroase, cisternele se dispun în șiruri paralele. Procedurile uzuale de fracționare subcelulară izolează în omogenate așa-zisa fracție microzomală conținând vezicule rezultate din fragmentarea RE. Până în prezent s-au descris câteva domenii ale reticulului endoplasmatic diferențiate funcțional și structurat:

a) *cisterna perinucleară*, care înconjură nucleul în interfază și controlează traficul prin porii nucleari;

b) *reticulul endoplasmatic rugos (RER)*, caracterizat prin atașarea polizomilor la nivelul membranei; conține mai ales cisterne și este implicat în sintezele proteice;

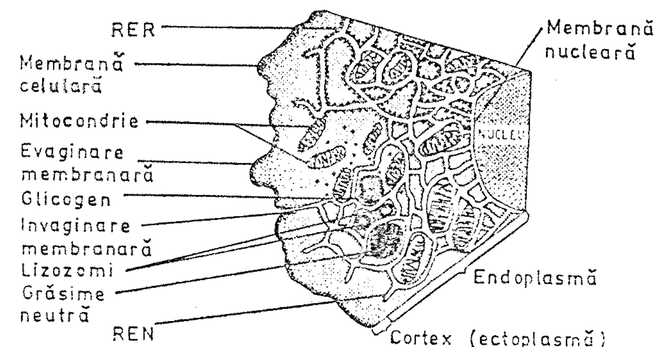


Fig. 13. RE și relațiile sale cu alte structuri celulare.

c) *reticulul endoplasmatic neted (REN),* format dintr-o rețea fină de tubuli; este uneori asociat cu depozitarea de glicogen și lipide;
d) *elementele de tranziție la limita cu complexul Golgi.*

În membranele RE sunt localizate o serie de procese enzimatice esențiale în desfășurarea funcțiilor celulare. La acest nivel s-au descris următoarele categorii mai importante de enzime și procese biochimice:

— *enzime implicate în metabolismul lipidic:* sinteza trigliceridelor, a fosfolipidelor, sfingolipidelor și a colesterolului are loc sub acțiunea enzimelor localizate exclusiv în membrana RE. Produșii sunt fie stocați, fie utilizați. S-au descris, de asemenea, enzimele ce modifică lipidele sintetizate (transacilaze, enzime de elongație, de desaturare);

— *enzimele de transport* din categoria fosfatazelor sunt, de asemenea, localizate la acest nivel (Ca^{2+} -ATPaza, nucleozid fosfataze, glucozo-6-fosfataza);

— *oxidazele,* cu funcții multiple, alcătuind un sistem enzimatic conținând NADPH-citocrom P450 reductaza și o familie specifică de citocromi cu rol de detoxifiere a unor compuși străini (morfină, carcinogeni, steroizi);

— *enzime implicate în prelucrarea proteinelor secretoare:* proteinele sintetizate de poliribozomi sunt trecute în cisternele RE cu ajutorul unor enzime de segregare. Acești precursori (preproteine) sunt prelucrați ulterior prin peptidaze specifice, formare de punți disulfidice, glicozilări parțiale până în stadiul de produși finali livrați aparatului Golgi. În același mod sunt prelucrate până în stadii finale și enzimele destinate echipamentului lizozomal.

2.2.3. APARATUL GOLGI

Aparatul sau complexul Golgi reprezintă un grup de compartimente delimitate de membrane ce se interpun între reticulul endoplasmatic și plasmalemă (fig. 14). Este format dintr-un pachet (fișic) de 3—10 cisterne aplatizate, căruia i se descrie o față convexă (proximală) în interacțiune cu RE și o față concavă (distală) în relație cu plasmalema. Pe fața proximală (cis) a pachetului de cisterne se află vezicule mici (vezicule Golgi periferice), în timp ce pe fața distală (trans) se găsesc vacuole Golgi mari (de condensare).

Aparatul Golgi interacționează cu RE prin intermediul unor elemente tranziționale, care prezintă polizomi pe fața reticulară și sunt netede, dar cu mici protruzii pe fața golgiană. Polarizarea structurală a aparatului Golgi reflectă rolul funcțional îndeplinit de acest sistem celular.

Aparatul Golgi este implicat în transportul activ unidirecțional al proteinelor secretoare, produse în RE, până la nivelul cisternelor și vacuolelor de condensare. Aflate în tranzit, o parte dintre proteinele secretoare suferă modificări chimice posttranslaționale prin proteoliză parțială și glicozilare. În aceste cazuri, proteina precursoare este o proproteină (proinsulină, proalbumină etc.). Proteinele secretoare, prelucrate sau nu, sunt împachetate în formațiuni veziculare (vacuole sau granule

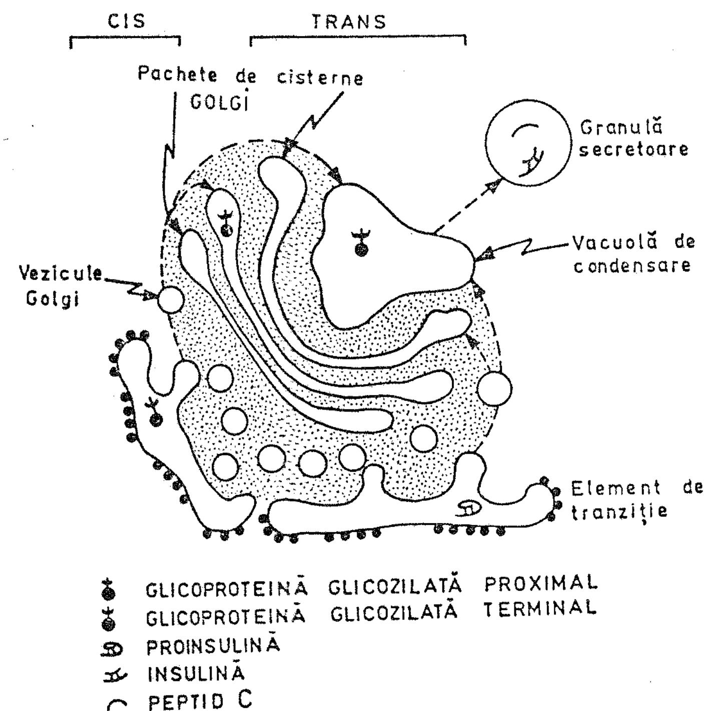


Fig. 14. Organizarea aparatului Golgi (după Smith și Thier, 1981).

de secreție) capabile să interacționeze cu plasmalema în cadrul procesului de exocitoză. În aceste vacuole, produsul de secreție este condensat prin extruzia apei. Se presupune că la nivelul aparatului Golgi are loc și sortarea enzimelor lizozomale și dirijarea lor spre lizozomi.

Exocitoza, sau procesul de expulzare a conținutului veziculelor de secreție, începe prin fuziunea membranei veziculare cu plasmalema. Fuziunea apare fie spontan, fie în prezența unui factor secretagog (Ca^{2+}, neuromediator etc.). Fuziunea este urmată de fisiunea stratului lipidic cu formarea unui orificiu prin care se elimină conținutul vezicular. Procesul necesită Ca^{2+} și energie. Membrana veziculară este de obicei încorporată în plasmalemă, din care se refac eventual noi vezicule în vederea reîncărcării cu produsul de secreție.

2.2.4. LIZOZOMII

Lizozomii sunt organite saculare ce conțin enzime digestive și funcționează ca un sistem digestiv intracelular. Lizozomii conțin peste 40 de enzime (proteaze, nucleaze, glicozidaze, lipaze, fosfolipaze, sulfataze, fos-

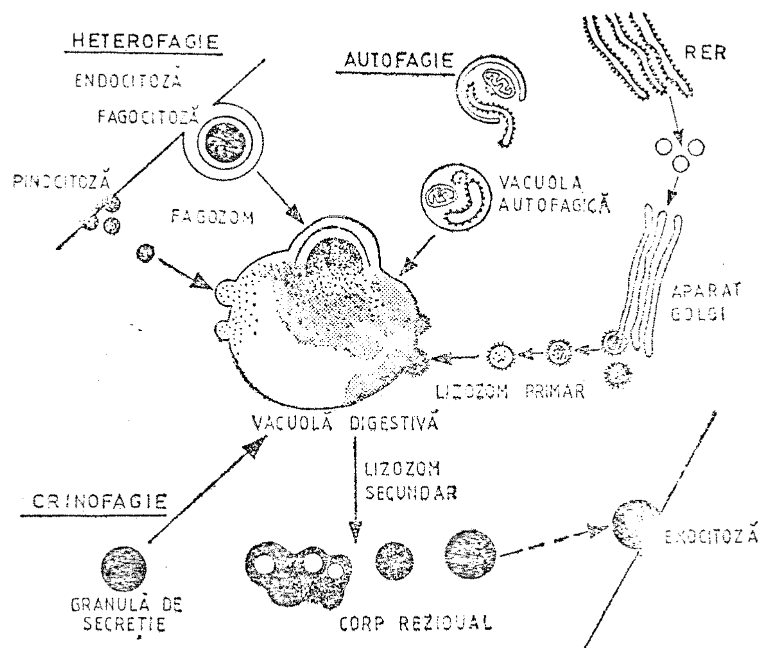


Fig. 15. Sistemul lizozomal (reprezentare schematică, modificată după Smith și Thier, 1981).

fataze). Majoritatea sunt hidroxilaze acide. Lizozomii constituie un sistem ce participă la digestia, până la compuși elementari, a substanțelor din afara celulei (heterofagie) sau din interior (autofagie și crinofagie) (fig. 15).

Heterofagia constă din captarea compușilor extracelulari prin procese de endocitoză. În cursul endocitozei plasmalema se invaginează, generând o veziculă ce conține substanțe din mediu. Vezicula de endocitoză se desprinde de membrană și este trecută în citoplasmă, unde se cuplează cu lizozomii primari, formând vacuole digestive (lizozomi secundari). În cazul particulelor solide de dimensiuni relativ mari (resturi celulare, microorganisme), procesul se numește *fagocitoză* și membrana este strâns aderentă de particula inclusă. Când particulele sunt mici (molecule etc.) și sunt incluse odată cu faza fluidă în vezicule mici, procesul se numește *pinocitoză* de fază fluidă. În alte situații, moleculele sunt captate după fixarea pe plasmalemă prin receptorii specifici sau absorbție (*endocitoză adsorbtivă* sau receptor-mediată). În unele cazuri, substanța traversează plasmalema și membrana lizozomală și se concentrează direct în lizozomi (coloranți: acridina oranj; medicamente: clorochina; carcinogeni: hidrocarburi clorinate).

Prin fuziunea veziculelor în care se află cu lizozomi, constituenții celulari capătă acces la aceștia. Când este vorba de vezicule secretoare, procesul se numește *crinofagie*. În cazul *autofagiei*, porțiuni de citoplasmă și organite celulare sunt incluse într-o cisternă de REN, care ulterior fuzionează cu lizozomul.

Produșii digestiei localizate la nivelul lizozomilor secundari, având dimensiuni moleculare reduse, difuzează în citoplasmă, devenind disponibili pentru procesele de biosinteză. Veziculele golite se reîncarcă cu noi compuși și cu enzime digestive. Când compușii nu sunt digestibili, se transformă în corpi reziduali și sunt descărcați la exterior prin exocitoză.

În afara acestei funcții digestive generale, în unele celule lizozomii îndeplinesc și funcții specializate, cum ar fi: *funcția de apărare* (fagocitarea microorganismelor în granulocite și macrofage); *funcția de distrugere* a celulelor îmbătrânite (distrugerea hematiilor de către macrofagele din splină); *secreția unor hormoni* (scindarea hormonilor tiroidieni din stocurile tiroglobulinice); *absorbția proteinelor* (recuperarea proteinelor filtrate de către celulele tubului urinifer proximal); *regenerarea bastonașelor retiniene* (discurile de la vârful bastonașelor sunt distruse de lizozomii epiteliului pigmentar) etc.

Implicațiile biomedicale ale patologiei lizozomilor sunt astăzi relativ bine cunoscute. Orice factor ce perturbă stabilitatea membranei lizozomale determină distrugeri celulare, local sau la distanță, prin ejectarea enzimelor hidrolitice deosebit de agresive. Absența unor enzime lizozomale determină mari acumulări intracelulare ale substratului corespunzător (de exemplu, boala Pompe, în care se produc mari acumulări de glicogen prin absența alfa-glicozidazei).

În alte situații, acumularea unor produși nedigerabili (acid uric în gută sau siliciu în silicoză) determină distrugerea membranei lizozomale și moartea celulară. În același mod acționează și unele toxine bacteriene virulente.

2.2.5. MITOCONDRIILE

Legăturile fosfat macroergice din ATP reprezintă cea mai comună formă de stocare și eliberare a energiei proceselor celulare. Sistemele intracelulare generatoare de energie sunt în esență producătoare și distribuitoare de ATP. În celulele animale operează în tandem două sisteme generatoare de ATP: *glicoliza*, localizată în citosol, și *fosforilarea oxidativă*, localizată în mitocondrii.

Mitocondriile sunt structuri filamentoase sau granulare, de 0,3—0,5 µm diametru și până la 10 µm lungime. Numărul și forma lor variază continuu. Ocupă aproximativ 5% din volumul celular, dar în țesuturile foarte active pot ocupa 20% (hepatocite) sau chiar 30% (miocard). În principiu, toate mitocondriile au o organizare similară. Prezintă o membrană mitocondrială externă, cu geometrie simplă, și o membrană mitocondrială internă, puternic pliată (fig. 16).

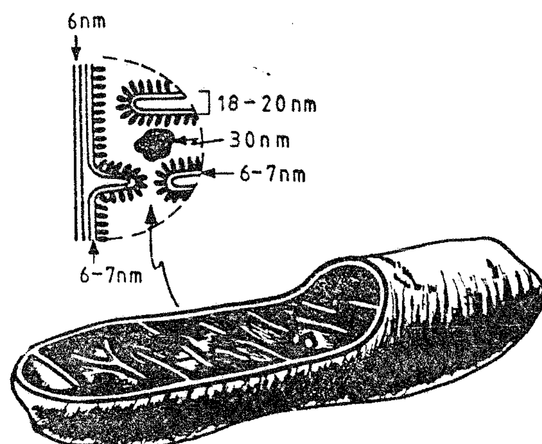


Fig. 16. Reprezentare schematică tridimensională a mitocondriei (după Palade și Farquhart, 1981).

Crestele mitocondriale sunt de obicei pliuri aplatizate (25 nm), dar pot avea și alte forme (tubulară etc.). Suprafața internă a acestor creste este acoperită de mici particule (9 nm) legate de membrană printr-o tijă fină.

Între cele două membrane există un spațiu (camera mitocondrială externă) cu conținut de densitate scăzută. Camera mitocondrială internă conține matricea mitocondrială densă, în care se găsesc granule intramitocondriale (30 nm), ribozomi mitocondriali și genomul mitocondrial (o moleculă de ADN). Enzimele mitocondriale localizate în matrice sau creste asigură conversia în acetil coenzimă A (sistemul piruvat dehidrogenază), desfășurarea ciclului Krebs, iar în final lanțul transportor de electroni (fig. 17).

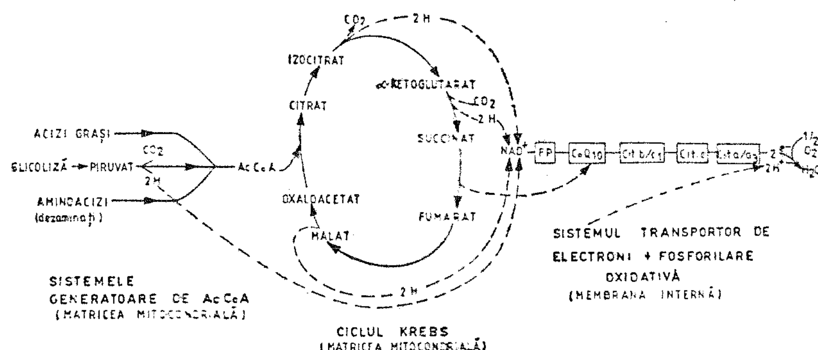


Fig. 17. Sistemele ATP-generatoare mitocondriale (după Palade și Farquhart, 1981).

Lanțul de electroni traversează de 3 ori înainte și înapoi membrana internă. Acest aranjament permite ejecția a 6 protoni (câte 2 H^+ de fiecare dată) pentru fiecare pereche de electroni (e^-) transportați la treapta următoare. Astfel se creează un gradient protonic și electric transmembranar. Cele două gradiente reprezintă forma temporară de stocare a energiei utilizate pentru a genera ATP. Protonii circulă în sensul gradientului, posibil prin canale aflate în tija particulelor de pe crestele mitocondriale. Particula propriu-zisă conține o ATP-sintetază, a cărei interacțiune cu protonii sosiți determină formarea de ATP (ipoteza chimiosmotică Mitchell).

În afara rolului major menționat, mitocondriile sunt capabile să acumuleze ioni (PO_4^{3-}, Ca^{2+}, Fe^{3+}), eliberându-i apoi la nevoie. Ele tind să se acumuleze în zonele de activitate celulară intensă (sisteme contractile, zone de transport activ etc.).

2.2.6. PEROXIZOMII

Organite celulare de dimensiuni în general reduse (0,5 μm), au fost descrise pentru prima oară în celulele renale și hepatice. Sunt delimitați de o membrană simplă și conțin o matrice densă, în care uneori se află un corp cristalin. Conțin peroxidaze și mai ales catalază. Formează peroxizi și AcCoA, reduc NAD^+ la NADH, compuși folosiți ulterior în mitocondrii pentru producerea de ATP.

2.2.7. APARATUL LOCOMOTOR CELULAR

Organismele unicelulare eucariote prezintă două tipuri principale de mișcări, dintre care unele sunt bazate pe existența vibrațiilor ritmice ciliare și flagelare, în timp ce altele se realizează prin mișcarea unor ansambluri contractile intracelulare.

În organismele pluricelulare sunt păstrate ambele tipuri de mișcări, la care se adaugă și forme mai complexe, cum ar fi cazul fibrelor musculare. Unele celule umane se deplasează liber și activ în mediul intern, altele sunt potențial mobile. Chiar și o serie de activități intracelulare presupun deplasări ale unor componente intracelulare (exocitoza, endocitoza, diviziunea etc.). Unele forme de mișcare sunt necesare activității celulelor ciliate (mucoasa respiratorie) sau flagelate (spermatozoizi).

În structura aparatului locomotor celular se includ atât dispozitive contractile sau motorii, cât și componente relativ rigide, dar deplasabile, ce reprezintă echivalentul unui sistem scheletic intern (citoschelet).

Citoscheletul este format din mai multe elemente:

— *microtubulii* sunt structuri cilindrice cu diametrul de cca 25 nm, al căror perete este alcătuit din 13 protofilamente paralele. Fiecare protofilament este alcătuit, la rândul său, prin polimerizarea unor heterodimeri produși prin condensarea a două molecule proteice: tubulina a și tubulina b. Polimerizarea este variabilă și reversibilă în func-

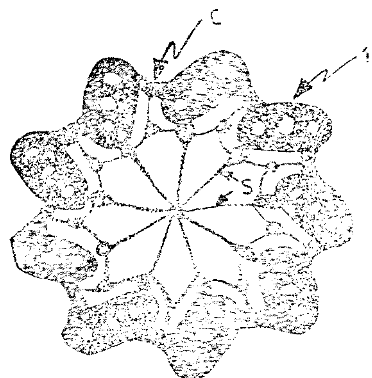


Fig. 18. Reprezentare schematică a unui centriol (secțiune transversală).

ție de concentrația ionilor de Ca^{2+} și prezența unor proteine asociate. Microtubulii sunt utilizați în interiorul celulelor pentru realizarea unor structuri specializate: centrul celular, cilii și flagelii (vezi mai jos), ori pentru menținerea unor forme diferite de cea globulară (axonul are un schelet microtubular) sau, în fine, ca linii de ghidaj pentru transportorul intracelular al unor componente mobile (de exemplu: transportul axonal al unor substanțe, deplasarea unor organite etc.);

— *filamentele intermediare:* având cca 10 nm diametru, aceste structuri sunt mai subțiri decât microtubulii și mai groase decât filamentele de actină. Se grupează în fascicule, iar din punct de vedere chimic rezultă din polimerizarea a 1—2 proteine, a căror natură variază de la o specie celulară la alta (în celulele epiteliale sunt prekeratine, iar în celulele mezodermice sunt vimentine). Ele conectează zonele de aderență intercelulare, contribuind la rezistența mecanică a celulelor și țesuturilor;

— *microtrabeculele* sunt structuri filamentare cu rol de interconectare a elementelor citoscheletice;

— *centriolul:* în timpul interfazei celula conține 2 centrioli, situați adesea în vecinătatea nucleului, în regiunea aparatului Golgi. Fiecare centriol este un corp cilindric, format din 9 elemente alungite, dispuse ca aripile unei turbine (fig. 18). Fiecare element este format din trei microtubuli fuzionați *(1)*. Elementele sunt conectate între ele *(C)*, dar și cu o structură axială prin legături ce creează aspectul de spițe de roată *(S)*.

La nivelul ecuatorului structurii, fixat pe elementele microtubulare, se află un inel discontinuu, format din mase dense (sateliți centriolari). Pe aceste mase pare să se fixeze sistemul microtubular al celulei. În momentul diviziunii, centriolii se dedublează, migrează la polii opuși ai celulei și formează fusul de diviziune;

— *cilii* și *flagelii* sunt structuri similare ca organizare, având doar dimensiuni evident mai mari în cazul celor din urmă. Sunt formați din axolemă, o porțiune alungită ce pătrunde la periferia celulei, fiind aco-

perită de plasmalemă. Axolema este formată din 9 perechi periferice de microtubuli, dispuse în jurul celei de a 10-a perechi centrale. Între dubletele învecinate se formează punți transversale de dineină (proteină cu activitate ATPazică), dispuse periodic în lungul structurii. Aceste punți se formează și se desfac ciclic, determinând mișcări de alunecare reciprocă. Axolema este fixată pe un corp bazal, având structura unui centriol.

Dispozitivele contractile: toate celulele conțin, mai mult sau mai puțin, toate proteinele contractile descrise inițial numai în fibrele musculare (actina, miozina, tropomiozina etc.), diferențele constând doar în modul de organizare și cantitățile existente.

În celule s-au descris microfilamente de actină, organizate adesea în fascicule ancorate la periferie. Aceste filamente interacționează cu filamente scurte de miozină și alte proteine contractile, formând unități motorii de forme și dimensiuni variate. Aceste ansambluri contractile sunt adesea tranzitorii (spre deosebire de fibrele musculare), formându-se și dispărând în funcție de necesitățile funcționale de moment.

2.2.8. ORGANITELE CELULARE SPECIFICE

Îndeplinind funcții specializate, unele tipuri de celule conțin organite adaptate realizării acestor funcții. Din această categorie fac parte miofibrilele celulelor musculare, neurofibrilele și corpii Nissl caracteristici neuronilor etc. Aceste structuri vor fi descrise odată cu funcțiile respective.

2.2.9. INCLUZIUNILE CELULARE

Matricea citoplasmatică, sediul proceselor de sinteză a aminoacizilor, acizilor grași și monozaharidelor, precum și a metabolismelor intermediare în care sunt implicați acești compuși, joacă și un rol în depozitarea rezervelor metabolice reprezentate de glicogen și lipide. Glicogenul este stocat sub formă de granule de dimensiuni variate (cu diametrul de cca 25 nm în mușchi și cca 80 nm în hepatocite), iar lipidele apar sub formă de picături (diametrul de 0,2—0,5 µm). În celulele adipoase, picăturile de lipide se aglomerează, ocupând practic cvasitotalitatea celulei, iar în celulele secretoare de hormoni steroizi se află mari cantități de colesterol esterificat.

2.3. MEMBRANA CELULARĂ (PLASMALEMA)

Complexul molecular lipoproteic care înconjură celula este considerat astăzi „organul care mediază și controlează interacțiunile celulei cu toate componentele mediului, fie ele molecule mici, molecule mari sau alte celule" (Palade și Farquhart, 1981).

2.3.1. TIPURI DE BIOMEMBRANE ŞI ROLURILE LOR

Cu toate că structura şi funcţiile membranelor biologice sunt în general unice, se pot descrie câteva tipuri morfo-funcţionale de biomembrane: *1)* membrana celulară propriu-zisă, care delimitează celula; *2)* membranele organitelor celulare, care delimitează compartimentele celulare descrise mai sus; *3)* membranele specializate (sinaptice, mielinice etc.); *4)* membranele tisulare de natură epitelială în cazul unor organe şi sisteme (endoteliul capilar, alveolar, mucoasa digestivă, epiteliul renal etc.).

Aceste membrane îndeplinesc o serie de funcţii fundamentale care, într-o succintă enumerare, ar fi:

— rol de delimitare fizico-chimică a mediului intracelular de cel extracelular;

— asigurarea distribuţiei asimetrice a componentelor ionice prin permeabilitatea selectivă şi transportul activ. Această asimetrie stă la baza activităţii bioelectrice celulare, a transmiterii sinaptice, a proceselor de secreţie şi absorbţie digestive şi renale, a menţinerii echilibrului hidroelectrolitic etc.;

— transferul de informaţie realizat prin hormoni, medicamente şi alţi stimuli fizico-chimici. Aceşti factori acţionează frecvent prin receptori membranari specializaţi, determinând modificări ale activităţii celulare;

— rol de apărare şi secreţie prin fagocitoză, endocitoză şi exocitoză;

— rol în recunoaşterea intercelulară şi apărarea imunitară;

— reglarea şi limitarea creşterii organelor;

— roluri metabolice intracelulare (conversia chimiosmotică a energiei în ATP);

— adezivitatea şi relaţiile intercelulare;

— participarea la desfăşurarea mecanismelor etiopatogenice ale unor afecţiuni.

2.3.2. COMPOZIŢIA CHIMICĂ ŞI STRUCTURA MOLECULARĂ A MEMBRANELOR CELULARE

Din punct de vedere chimic, membranele celulare sunt formate din lipide şi proteine în părţi egale, la care vin să se adauge polizaharide complexe din grupul ozidelor.

Lipidele membranare sunt în majoritatea lor (peste 60%) fosfolipide, formate dintr-un „cap polar" hidrofil şi o „coadă" (catenă) hidrofobă. Datorită acestei caracteristici, ele intră în interacţiune cu mediul apos, formând structuri moleculare cu arhitectură specifică în funcţie de condiţii. La interfaţa apă-aer ele formează spontan un film monomolecular, cu catenele hidrofobe orientate spre aer. În interiorul unui mediu apos formează spontan lamele bimoleculare cu capetele polare orientate spre exterior. Contaminarea acestor structuri cu ioni determină formarea unor structuri micelare hexagonale. În afara fosfolipidelor, membranele celulare mai conţin lipide neutre şi steroli (colesterol), ce formează în apă structuri cilindrice şi micelii apoase cu rol de rigidizare a straturilor bilipidice.

Proteinele membranare adăugate matricei lipidice membranare sunt considerate, din punct de vedere funcţional, a fi structurale şi bioactive (enzime, transportori, receptori etc.). În ultima vreme se izolează şi se descriu tot mai multe proteine cu roluri specifice în diverse activităţi celulare. În înţelegerea modului în care se structurează spaţial membrana celulară a fost necesară cunoaşterea aprofundată a interacţiunilor proteolipidice în mediul apos. Ancorarea proteinelor în stratul bilipidic se realizează prin legături electrovalente şi hidrofobe realizate la nivelul aminoacizilor polari şi, respectiv, apolari hidrofobi. Datorită acestor legături, proteinele selecţionează şi organizează lipidele care, la rândul lor, determină structurile secundară şi terţiară ale proteinelor. Proteinele se fixează pe, şi în suprafaţa stratului bilipidic prin legături electrovalente, în timp ce în grosimea stratului legăturile sunt de tip hidrofob.

Glucidele membranare (glicoproteine şi glicolipide) sunt constituenţi implicaţi în adezivitatea şi antigenitatea celulară, precum şi în geneza încărcării electrice, fenomene ce justifică interesul larg al cercetării lor. În această categorie se includ compuşii sialici, mucoproteinele, cerebrozidele, gangliozidele.

Un rol important în menţinerea contactelor şi adezivităţii celulare revine *fibronectinei*. Aceasta este o glicoproteină cu greutate moleculară mare, prezentă în matricea intercelulară şi prevăzută cu capacitatea de a creşte aderenţa şi fixarea celulelor pe substratul inert al colagenului matriceal. Ea se găseşte sub formă de fibronectină tisulară, insolubilă, şi de fibronectină plasmatică, solubilă. Prima formează o reţea fină de filamente neregulate, dispuse la suprafaţa celulelor şi pe ţesutul conjunctiv acelular, iar cea de a doua se găseşte în plasmă, având origine predominant hepatică. În afara hepatocitelor, fibronectina plasmatică este sintetizată la nivelul macrofagelor şi celulelor endoteliale, realizând o concentraţie de aproximativ 300 $\mu g/ml$. Între cele două forme există o stare de echilibru asigurată de fixarea unei părţi din fibronectina plasmatică la nivel tisular. Aceasta a fost denumită „globulină insolubilă la rece". La rândul său, fibronectina fibrilară de la nivel tisular poate fi sintetizată de fibroblaste, mioblaste, celule musculare, epiteliale, endocite, hepatocite, macrofage şi celulele Schwann. Unele enzime proteolitice, cum sunt tripsina, chimotripsina, elastaza sau plasmina, pot hidroliza fibronectina intercelulară, determinând eliminarea ei de pe suprafaţa celulelor. Cantităţi dozabile de fibronectină au fost identificate şi la nivel intracelular, cu ajutorul anticorpilor marcaţi cu fluoresceină sau peroxidază. Acestea sunt mult mai mici decât cele din spaţiul extracelular, deşi din punct de vedere imunologic sunt identice. Structura chimică a fibronectinelor este foarte apropiată, atât din punct de vedere al greutăţii moleculare, cât şi al conţinutului în proteine şi hidrocarbonate. Greutatea lor moleculară este de 450 000 daltoni. Fibronectinele se compun din două subunităţi, cu greutate de 220 000 şi, respectiv, 230 000 daltoni, legate prin două punţi disulfidice, situate la extremită-

țile lanțurilor carboxiterminale. Fiecare din cele două subunități conține trei tipuri de omologii structurale dispuse sub formă de monomeri, în cazul fibronectinei solubile din plasmă, și de dimeri sau tetrameri, în cazul fibronectinei fibrilare. Componenta glucidică reprezintă doar 5%, fiind constituită din manoză, galactoză, glucozamină și acid sialic.

Fibronectina plasmatică, conținând mai puține hidrocarbonate, este mai expusă hidrolizei enzimatice. Interacțiunile moleculare ale fibronectinelor sunt multiple. Ele se fixează în primul rând pe colagenul matricei extracelulare. Afinitatea lor pentru forma denaturată a colagenului este de 200 de ori mai mare decât pentru forma nativă a acestuia.

Aderența celulelor la suprafețele acoperite de colagen se realizează prin intermediul fibronectinei. Aceasta se fixează, de asemenea, pe filamentele de fibrină, ca și pe fibrinogen. Complexele formate de fibronectină și fibrinogen pot precipita la rece, de unde denumirea de „globulină insolubilă la rece" dată inițial fibronectinei. În cheagul sanguin, fibronectina este fixată pe fibrină. De aceea, concentrația serică a fibronectinei este cu 20—50% mai mică decât a plasmei. Datorită relațiilor cu fibrina, fibronectina participă la hemostază și refacerea țesuturilor lezate. Heparina, acidul hialuronic și condroitinsulfatul se pot fixa împreună cu proteoglicanii și glucozaminoglicanii pe fibronectină, consolidând matricea extracelulară. La nivelul suprafețelor celulare, inclusiv bacteriene și virale, fibronectina se fixează cu ajutorul situsului activ din porțiunea mediană a moleculei reprezentată de tetrapeptidul: arginină-glicină, asparagină-serină.

Datorită multiplelor interacțiuni moleculare și afinității pentru colagen, proteoglicani și glucozaminoglicani, fibronectinele participă la realizarea adezivității celulare, hemostazei și regenerării tisulare. La rândul lor, microfilamentele de fibronectină intracelulare contribuie la organizarea citoscheletului și la diferențierea celulară. Transformarea celulară indusă de un virus sau o substanță omogenă se însoțește de scăderea conținutului celular în fibronectină. Aportul de fibronectină exogenă restabilește structura și aderența celulelor afectate. Dacă între diminuarea fibronectinei celulare și degenerarea tumorală există vreo relație, rămâne de stabilit.

În sfârșit, fixarea fibronectinei plasmatice pe bacterii, virusuri și paraziți favorizează adeziunea celulelor fagocitare, distrugerea microorganismelor respective și apărarea antiinfecțioasă nespecifică. Astfel, afinitatea fibronectinei pentru suprafețele celulare conferă acesteia funcții multiple, care depășesc cu mult rolul atribuit inițial, de constituent al matricei intercelulare.

Structura edificiului molecular ce constituie sistemul membranelor celulare nu este nici astăzi complet elucidată. Conceptul cu nuanță mecanicistă, introdus în prima jumătate a secolului de Danielli și Davson, conform căruia membrana celulară are o structură „in sandwich", cu un strat bimolecular lipidic cuprins între două straturi proteice, a dominat biomembranologia timp de câteva decenii, suferind totodată modificări succesive, necesare explicării fenomenelor dinamice membranare pe măsura descoperirii lor. În 1957, Robertson elaborează conceptul membranei

unice (*„unit membrane"*), bazat pe aspectul electrono-optic trilamelar comun tuturor membranelor, cu un strat transparent central (hidrofob), mărginit de două straturi opace osmofile (hidrofile), ca în modelul Danielli-Davson. Progresul continuu al cercetărilor a adus tot mai multe dovezi în favoarea dinamicii și fluidității ansamblului moleculelor membranare. Acest progres s-a materializat în conceptul „mozaicului fluid" care, introdus în 1972 de Singer și Nicholson, reprezintă și astăzi cel mai credibil și utilizat model de arhitectură membranară (fig. 19). Membranele sunt astăzi considerate a fi formate dintr-un strat bilipidic fluid în care plutesc ca niște geamanduri moleculele proteice. Cuplându-se cu lipidele membranare, aceste molecule proteice formează subunități lipoproteice cu dispunere diferită în funcție de celulă, zona membranară și condițiile funcționale. Aceste subunități pot fi *incluse* sau *de suprafață*. *Proteinele incluse* traversează complet membrana, au o zonă centrală

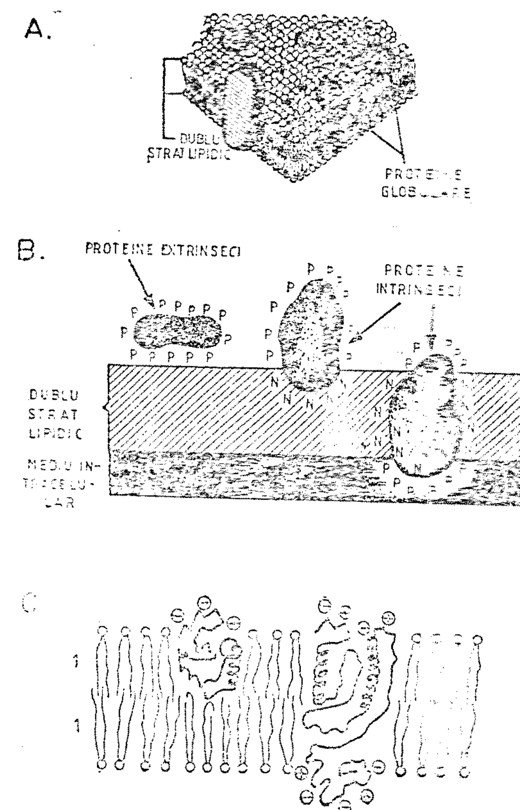


Fig. 19. Modelul în „mozaic lichid" al membranei celulare (după Singer și Nicholson). *A:* Reprezentare tridimensională. *B:* Localizarea proteinelor intrinseci și extrinseci; aminoacizii nepolari (N) corespund stratului bilipidic, iar cei polari (P) sunt situați spre periferie. *C:* Reprezentare schematică a stratului dublu de fosfolipide cu capătul polar orientat spre periferie. Secvențele proteice ce ies din stratul lipidic prezintă încărcare electrică, putând contracta legături electrostatice.

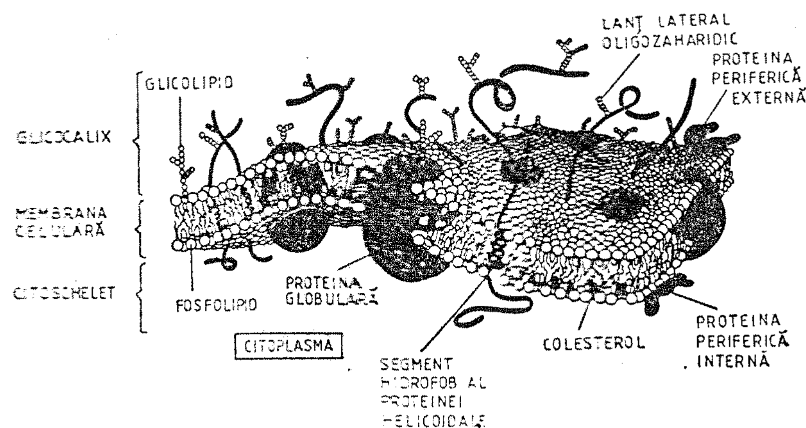


Fig. 20. Reprezentare schematică tridimensională a structurii membranei celulare.

hidrofobă și două zone hidrofile pe fețele externă și, respectiv, internă ale membranei.

Ele sunt caracterizate printr-o mobilitate în general redusă în sens lateral. Sunt însă capabile de mișcări de „bobbing" (transversale), limitate în măsura ancorării lor de fața internă a membranei (pe citoschelet). *Proteinele de suprafață* sunt, în schimb, foarte active și au o mare mobilitate laterală, fiind capabile să se deplaseze pe distanțe apreciabile. Mișcarea lor este controlată metabolic. Această structură este delimitată de două zone de un interes funcțional covârșitor (fig. 20):

— *învelișul celular (glicocalix)*, situat la exteriorul membranei celulare și format din glicoproteine și glicolipide (vezi mai sus), care alcătuiesc o adevărată „atmosferă pericelulară", delimitând un „micromediu" dispus între celula propriu-zisă și mediul extracelular;

— *citoscheletul membranar*, format din proteine dispuse și interconectate pe suprafața *internă* a stratului bilipidic. Aceste proteine, în majoritatea lor cu caracter contractil (spectrină, actină), constituie o zonă de ancorare atât pentru unele proteine incluse în membrană, cât și pentru sistemele contractile celulare. Rolul funcțional al zonei abia începe a fi descifrat dar, de exemplu, se presupune că aici ar avea loc procese de fosforilare și defosforilare, cu consecințe funcționale asupra unor procese dinamice celulare, cum ar fi fagocitoza, emiterea de pseudopode etc.

2.3.3. SCHIMBURILE DE SUBSTANȚE PRIN MEMBRANELE CELULARE

Introducerea în celule a substanțelor necesare activității celulare, precum și eliminarea produșilor de catabolism sau utili metabolic se realizează prin fenomene de transport transmembranar, de o mare di-

versitate și eficiență. Situată la limita dintre celulă și mediul extracelular, membrana celulară controlează și modulează schimburile, asigurând supraviețuirea, funcționarea și adaptarea homeostazică permanentă a celulelor la condițiile de mediu.

În principiu, transportul transmembranar se realizează prin două tipuri principale de mecanisme: ***transportul pasiv*** care, realizat în sensul unor gradiente fizico-chimice transmembranare, se supune legilor difuziunii și osmozei, fără a necesita vreun consum de energie metabolică, și ***transportul activ***, realizat de obicei împotriva gradienților fizico-chimici, cu consum de energie metabolică.

Formele de transport depind în primul rând de dimensiunile substanței de transportat. Se descriu, astfel, sisteme de *microtransfer*, care asigură pătrunderea discontinuă de macroparticule (tabelul V).

TABELUL V

Forme de transfer prin membrane

I. *SISTEME DE MICROTRANSFER* (permeație moleculară continuă)
- A. *Sisteme de transport pasiv:*
  1. Osmoză
  2. Difuziune simplă
  3. Difuziune facilitată — contratransport
  4. Echilibru Donnan
  5. Codifuziune (difuziune cuplată)
- B. *Sisteme de transport activ:*
  1. Pompe active pentru electroliți și neelectroliți
  2. Contratransport și cotransport
  3. Microfagocitoză (?)

II. *SISTEME DE MACROTRANSFER*
- A. *Endocitoză:*
  1. Pinocitoză:
     a) Macropinocitoză
     b) Micropinocitoză
  2. Fagocitoză
- B. *Exocitoză*
- C. *Transcitoză*

2.3.3.1. Transportul micromolecular pasiv. Canale ionice

Caracterul hidrofob al matricei lipidice membranare ridică problema modului în care aceasta poate fi traversată de apă și substanțele hidrosolubile fără consum de energie. Există trei categorii de structuri membranare cu rol în transportul pasiv al moleculelor hidrosolubile: *canalele ionice, transportorii* și *ionoforii*.

Canalele ionice: unele proteine integrale din structura membranei pot crea căi hidrofile omogene care traversează membrana ca un tunel, asigurând traiectul apos necesar difuziunii pasive a unor molecule simple

sau ioni. Deși până în prezent suntem încă departe de a fi obținut o descriere completă a canalelor ionice membranare sau măcar o identificare a principalelor tipuri, cel puțin câteva specii de canale sunt destul de bine cunoscute, mergându-se până la izolarea proteinei din care sunt formate. Este vorba de canalele de Na^+, K^+ și unele canale de Ca^{2+}. Identificarea și izolarea lor au fost posibile cu ajutorul unor tehnici de microelectro-fiziologie intracelulară, care permit separarea și analiza fluctuațiilor de curent transmembranar determinate de fluxurile ionice specifice transmembranare. Cea mai recentă dintre aceste metode *(„patch-clamp")* permite determinarea fluctuațiilor de curent dintr-un fragment de membrană conținând un număr limitat de canale (chiar unul singur). Acest fragment este inserat într-un microelectrod de construcție specială, care permite înregistrarea dinamică a fluxurilor ionice printr-un singur canal membranar. Cercetarea canalelor ionice a devenit posibilă și datorită descoperirii unor inhibitori capabili să se lege specific de proteinele membranare ce constituie diverse specii de canale. Astfel, tetrodotoxina (TTX) și saxitoxina (STX) se fixează specific pe canalele de Na^+, blocând fluxurile transmembranare ale acestui ion. Tetraetilamoniul (TEA) și 4-aminopiridina (4-AP) blochează specific canalele de K^+. Anestezicele locale, de tipul procainei, se fixează specific pe canalele de Na^+. Cu ajutorul acestor liganzi specifici s-a ajuns la izolarea proteinei-canal care, reinserată în membrane artificiale, își păstrează caracteristicile funcționale.

Izolarea și purificarea unor proteine-canal, precum și clonarea lor ulterioară au dus la o mai bună înțelegere a structurii și, evident, a funcționării acestor molecule. Se știe astăzi că aceste proteine sunt organizate subunitar, având domenii multiple: hidrofobe, hidrofile și amfipatice. Domeniile hidrofobe traversează membrana și sunt în general constituite din 22 de aminoacizi. Ele sunt grupate astfel încât formează structuri cilindrice ce delimitează lumenul hidrofil al canalului. Domeniile hidrofile se plasează atât în interiorul cilindrilor ce traversează membrana, cât și la cele două extremități — internă și externă. Au situsuri multiple, ce le permit să interacționeze cu diverși agenți chimici capabili să le moduleze activitatea. Aceste posibilități sunt amplificate prin relațiile stabilite cu glicocalixul și citoscheletul membranar. Domeniile amfipatice, având două fețe, una hidrofobă și alta hidrofilă, traversează membrana, contribuind la structura porului cu exterior hidrofob și interior hidrofil.

Din punct de vedere funcțional, canalele ionice se caracterizează prin selectivitate și permeabilitate. Selectivitatea canalului ionic, capabil să permită doar trecerea unei sau unor anumite specii ionice, se datorează existenței unei anumite configurații moleculare, a unei așa-zise „bariere de selectivitate". Aceasta, prin dimensiunile, forma și sarcina sa electrică, împiedică migrarea unor specii ionice în favoarea altora.

Permeabilitatea canalului, capacitatea de a asigura un anumit flux ionic, este condiționată de existența unei configurații moleculare tranzitorii cu rol de barieră *(„gating mechanism")*. Datorită acestor configurații, canalele nu sunt deschise permanent, ci trec printr-o serie de tranziții

închis/deschis. Frecvența și durata deschiderii canalelor sunt controlate de numeroși factori. În funcție de natura acestor factori, se descriu:

a) Canale voltaj-dependente, în structura cărora intră un așa-zis senzor de voltaj care, la atingerea unei anumite diferențe de potențial transmembranar, devine sediul deplasării unor sarcini intracanaliculare și al reorientării unor dipoli ce duc la deschiderea canalului.

b) Canale chimic-dependente, care se deschid în prezența anumitor substanțe endo- sau exogene.

c) Canale chimic-dependente receptor-operate, în a căror structură intră configurații stabile, receptori specifici pentru anumiți agenți chimici cu care se cuplează, modificând tranzitoriu permeabilitatea canalului.

d) Canale mecano-activate, care, sub influența unor factori mecanici (întindere, presiune), trec prin tranziții conformaționale ce le deschid.

e) Canale cu deschidere spontană, în care factorii ce determină tranziția nu sunt cunoscuți.

Pentru o mai bună înțelegere a particularităților structural-funcționale generale ale canalelor ionice, este utilă o trecere în revistă a datelor acumulate până în prezent cu privire la unele tipuri de canale mai bine cunoscute astăzi, cum ar fi canalele voltaj-dependente de Na^+, K^+ și Ca^{2+}.

Canalele de Na^+ voltaj-dependente au fost izolate și aprofundat descrise în membranele neuronale, ale mușchiului scheletic și în organul electric de către Torpedo. Structural, ele reprezintă un complex heterotrimeric format din trei subunități: alfa (260 kDa), $beta_1$ (36 kDa) și $beta_2$ (33 kDa) (fig. 21 *A*). Canalul de Na^+ propriu-zis intră în structura subunității alfa. Aceasta este constituită din patru domenii similare (I—IV), având fiecare câte șase segmente transmembranare legate prin lanțuri hidrofile la exterior și la interior (fig. 21 *B*). *Per* ansamblu, se constituie o structură elongată, care traversează membrana de șase ori pentru fiecare domeniu. Dintre cele șase segmente transmembranare, cinci sunt hidrofobe, și al șaselea conține la fiecare trei aminoacizi hidrofobi un aminoacid bazic hidrofil, menținut cu consum de forță în interiorul mediului lipidic membranar. Se consideră că acest segment (S_4) joacă rolul senzorului de voltaj. Domeniul III este legat de domeniul IV printr-un lanț peptidic hidrofil de lungime mai mare, care ar constitui așa-zisa „poartă de inactivare" a canalului. Cele patru domenii se dispun sub forma a patru cilindri transmembranari, care delimitează central canalul de Na^+ (fig. 21 *C*). Structura are o formă cilindrică, cu lungimea de 17 nm și diametrul de 4,1 nm. Densitatea acestor canale, chiar în membranele excitabile, nu depășește cifra de $100/\mu m^2$, fiind în general de 10 ori mai redusă decât cea a canalelor de K^+ din aceleași structuri. Filtrul de selectivitate al acestor canale este reprezentat de zona de constricție plasată în 1/4 externă și delimitată de un inel de oxigeni carbonilici electronegativi (resping anionii și atrag cationii), cu un diametru de $0,3 \times 0,5$ nm.

La extremitățile externă și internă, canalul prezintă dilatații. Structura dilatației externe permite fixarea moleculelor de tetrodotoxină sau

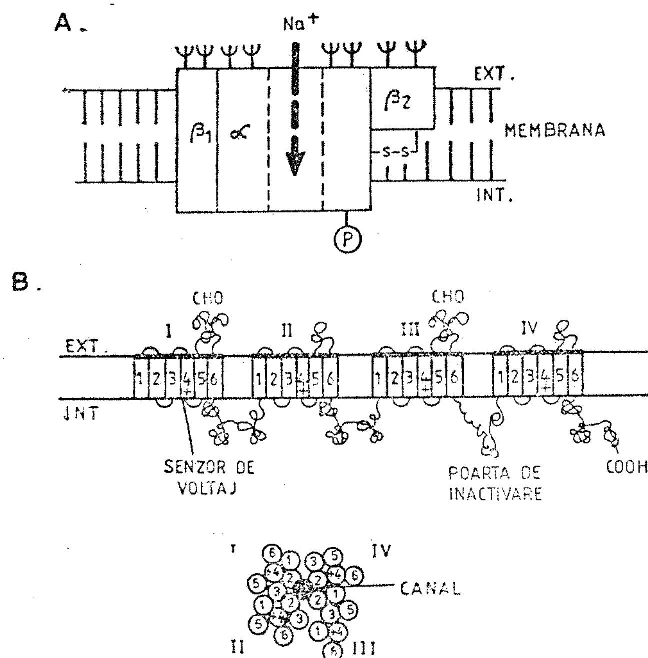


Fig. 21. Structura canalului de Na+ voltaj-dependent (redesenat parțial și modificat după Berne și Levy, 1992). *A:* Topologia subunitară a proteinei-canal. *B:* Structură transmembranară a subunității alfa, văzută paralel desfășurată și perpendicular (*C*) față de planul membranei. Cele patru subunități omoloage (I—IV) sunt formate fiecare din câte șase segmente transmembranare ($S1_{1-6}$) legate în serie prin lanțuri peptidice hidrofile, de dimensiuni variabile. Canalul este situat în centrul celor patru cilindri (I—IV) reuniți, poziția segmentelor fiind indicată prin cifre.

saxitoxină, în timp ce dilatația internă este capabilă să recunoască și să fixeze moleculele de procaină și derivați, având efect blocant specific. Pe acest efect se bazează utilizarea procainei ca anestezic local ce întrerupe propagarea potențialului de acțiune în fibrele nervoase senzitive.

Spre deosebire de filtrul de selectivitate, substratul molecular al barierei de permeabilitate în cazul canalului de Na+ voltaj-dependent nu este decât parțial elucidat. Studiile electro-fiziologice efectuate de Hodgkin și Huxley au demonstrat faptul că în structura canalului trebuie să existe două bariere de permeabilitate (fig. 22). Bariera *m*, închisă în condiții de repaus, se deschide rapid în momentul când s-a atins o depolarizare de 10—15 mV (deplasare de la — 80 mV, la —65 mV). În acest

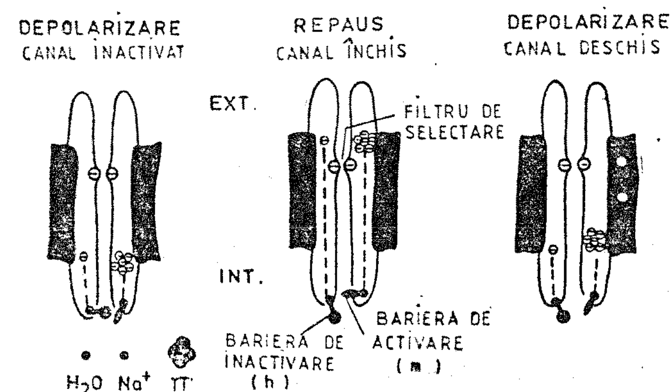


Fig. 22. Reprezentare schematică a structurii ipotetice a canalului de Na+ voltaj-dependent.

moment, canalul deschis lasă să treacă un curent de Na^+ spre interiorul celulei. A doua barieră, *h*, este deschisă în repaus și se închide lent în momentul depolarizării, inactivând după un scurt interval (1 ms) curentul de Na^+ rezultat în urma deschiderii barierei precedente. Ulterior, canalul în stare inactivă (cu bariera *m* deschisă și *h* închisă) trebuie să treacă în starea de repaus (cu bariera *m* închisă și *h* deschisă). Această revenire este posibilă abia după cca 6 ms. Mecanismul acestor modificări tranzitorii de structură moleculară pare a fi explicat prin existența unor fluxuri de sarcini electronegative (electroni — e^-) în interiorul proteinei-canal. În condiții de repaus, câmpul electric generat de potențialul transmembranar de repaus menține o anumită distribuție caracteristică a e^-, care determină o configurație de repaus relativ stabilă a moleculei-canal. În momentul în care, sub acțiunea unui stimul, se produce transformarea limitată a membranei și un influx inițial de cationi, apare în acea zonă o depolarizare limitată. Când această depolarizare depășește pragul menționat (—10, —15 mV), modificarea de sarcină la suprafața membranei este suficientă pentru a determina o redistribuire a electronilor în interior. Acest flux de e^- spre interior are drept consecință reorientarea moleculelor polare și bipolare din structura proteinei-canal, echivalând cu modificarea stării barierelor menționate. Acest flux de e^- spre interiorul canalului a putut fi înregistrat în condiții de *voltage clamp*. După aplicarea stimulului, se observă un curent de amplitudine redusă și dirijat în sens opus curentului amplu generat de influxul de Na^+ prin canalul deschis ulterior. Această manifestare electrică a fost descrisă sub denumirea de *gating current* (curent de poartă) (fig. 23).

Reunind datele prezentate, trebuie subliniate totodată și câteva aspecte generale privind modul de funcționare al canalelor de Na^+ voltaj-dependente. Fiecare canal, odată activat, rămâne deschis un anumit interval *fix* de timp (constantă de inactivare). Amploarea influxului de ioni

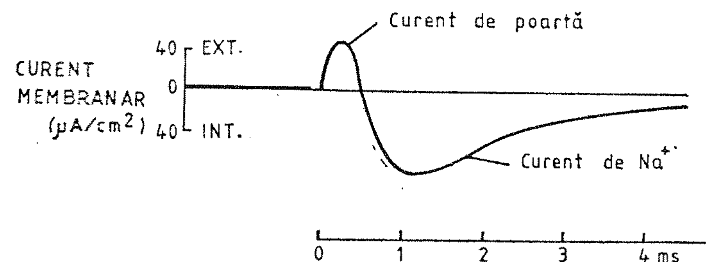


Fig. 23. Înregistrarea curentului de poartă ce precedă influxul de Na^+ prin canalul activat.

va depinde întotdeauna de numărul canalelor deschise simultan, fiecare specie de canal având o conductanță specifică (g = flux ionic/unitate de timp/canal). În general, depolarizarea membranei scade pragul de deschidere (hiperexcitabilitate), iar hiperpolarizarea crește acest prag (excitabilitate scăzută).

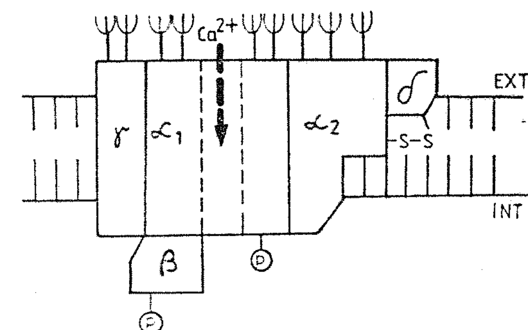
Canalele de K^+ voltaj-dependente, spre deosebire de cele de Na^+, detaliat descrise mai sus, prezintă o singură barieră de permeabilitate (n), ce se deschide tardiv, la cca 6 ms după stimulare. În acest moment, canalele de Na^+ activate de același stimul sunt deja în stare inactivă.

Odată aflate în tranziție deschisă, canalele de K^+ joacă rolul unei căi hidrice pasive, prin care, sub influența gradientului de concentrație, se realizează un eflux de K^+ transportând un curent ionic dirijat în sens contrar curentului de Na^+ prin canalele specifice menționate anterior. Acest curent are, prin urmare, un sens repolarizant, mărind diferența de potențial transmembranar. Excesul de K^+ extracelular se opune acestui curent, având un efect depolarizant excitator.

Canalele de Ca^{2+} voltaj-dependente controlează o bună parte dintre fluxurile transmembranare de Ca^{2+}, cu implicații deosebite în declanșarea și modularea unei game largi de activități celulare. Proteina-canal este formată din cinci subunități polipeptidice și glicopeptidice: alfa$_1$ (175 kDa; dihidropiridin-sensibilă), alfa$_2$ (143 kDa), beta (54 kDa), gamma (30 kDa), delta (27 kDa) (fig. 24). Subunitatea alfa$_1$ ar conține canalul și situsurile de fosforilare modulatoare intracelulare. Subunitatea beta este localizată pe fața internă a complexului și conține al doilea situs de fosforilare modulator, în timp ce subunitatea delta este localizată exclusiv în zona externă. S-au descris numeroase tipuri și subtipuri cu caracteristici și localizări diferite. Canalele Ic pot fi blocate de Co, Mn, Cd. Canalele tip L, dihidropiridin-sensibile, au un prag ridicat de activare, dar și durată mare de activitate. Canalele de tip N au un prag redus și o durată scăzută de activitate. S-a descris și o specie I_{SA} *(stretch activated)* etc.

Transportorii sunt structuri proteice membranare — proteine integrale — cu zone hidrofobe incluse în stratul lipidic membranar, capabile

Fig. 24. Arhitectura moleculară a canalului de Ca^{2+} (vezi text).



să mărească, considerabil, viteza de transport a micromoleculelor solvite de pe o față a membranei pe cealaltă. Viteza de transport este mult mai mare decât cea realizată prin difuziunea transmembranară simplă, care, pentru substanțe strict hidrosolubile, poate ajunge la valori aproape de 0. În ceea ce privește capacitatea de transport, transportorii ocupă o poziție intermediară între transportul activ cu ATPaze și capacitatea de transport a canalelor ionice, care este mult mai mare (tabelul VI).

TABELUL VI

Capacitatea maximă de transport a diferitelor tipuri de proteine implicate în schimburile transmembranare

(modificat după Best și Taylor, 1992)

Tipul de structură transportoare	*Proteina*	*Moleculă transportată*	*Molecule/s*
Pompă	Na^+, K^+-ATPaza	Na^+	5×10^2
	Ca^{2+}-ATPaza	Ca^{2+}	2×10^2
Transportor	Banda 3	Cl^-	5×10^4
	Transportorul de glucoză	Glucoză	1×10^4
Canal	Na^+	Na^+	1×10^7
	Gramicidină	Cs^+	2×10^8

Prin proprietățile lor, transportorii ocupă, de asemenea, un loc intermediar între ATPazele de transport activ și canalele ionice, prezentând asemănări, dar și deosebiri față de ambele sisteme membranare. Transportorii contribuie atât la transportul pasiv (difuziune facilitată, contratransport), cât și la forme de transport activ enzimatic (transport activ primar sau secundar, numit și cotransport electrogen). Caracteristicile principale ale transportorilor, așa cum se regăsesc în forma cea mai completă în cazul transporturilor de glucoză, ar fi următoarele: (*1*) fluxul realizat într-un anumit gradient de concentrație al moleculei

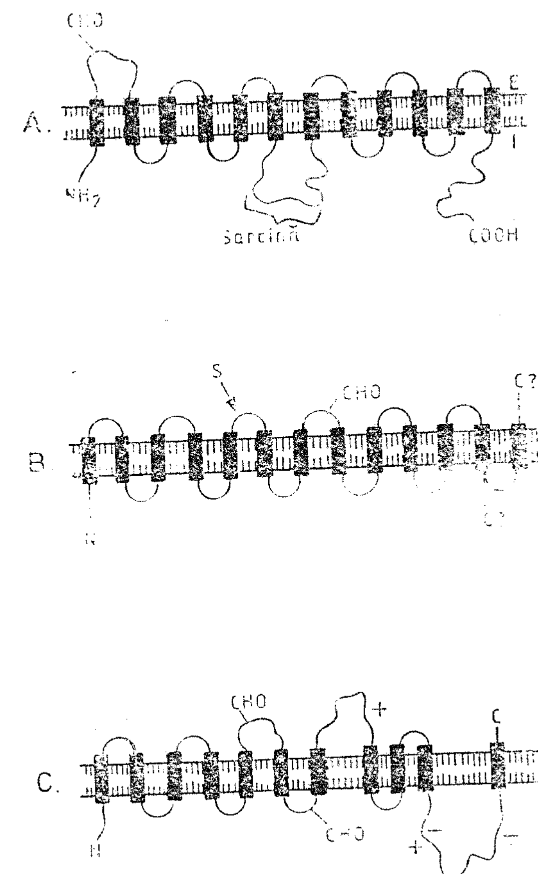
transportate este mult mai mare decât cel estimat a se realiza prin difuziune simplă în funcție de solubilitatea compusului în membrană; (2) fluxul nu variază liniar cu gradientul de concentrație, prezentând o cinetică de saturație de tip enzimatic (nu se respectă legea lui Fick); (3) transportul poate fi blocat cu inhibitori competitivi (analogi structurali); (4) adiția de substrat pe fața opusă accelerează fluxul spre acea față; (5) ca și enzimele de transport activ, transportorii suferă modificări de configurație în momentul fixării moleculei specifice. Au existat controverse îndelungate cu privire la mecanismul prin care se realizează transconformările și transportul aferent. Posibilitățile au inclus: (1) mecanismul de „flip-flop", în care molecula transportoare, după ce a fixat molecula transportată pe una dintre fețe, suferă o întoarcere de 180° și, ca o ușă turnantă, aduce și descarcă molecula pe partea opusă a membranei; (2) mecanismul de *„ferry boat"*, prin care transportorul, după ce a fixat solvitul pe una dintre fețele membranei difuzează spre fața opusă, unde descarcă substanța transportată; (3) mecanismul de *„squirting"*, în care transportorul formează o structură relativ rigidă transmembranară. După ce a fixat substanța de transportat la una dintre extremități, transportorul suferă mici transconformări succesive, care propulsează substanța de transportat în țâșnituri succesive (*„squirts"*) spre fața opusă, unde este descărcat. Acest ultim mecanism, care face din transportor un adevărat canal specific, cu o structură imperfectă și capacitate de transport mai redusă, este astăzi unanim acceptat. Un număr important de proteine transportoare au fost izolate, purificate și, după obținerea de ADN recombinat clonat, secvențate cu precizie. Figura următoare (fig. 25 *A*, *B*, *C*) prezintă modelele de structură moleculară pentru trei transportori mai bine cunoscuți: (*A*) transportorul de glucoză din membrana hematică, ca reprezentant tipic de transportor unidirecțional implicat în difuziunea facilitată; (*B*) proteina „benzii 3" hematice, ca reprezentant al transportorilor implicați în fenomenul de contratransport sau difuziune de schimb cu transportor; (*C*) cotransportorul eritrocitar de Na^+/glucoză, care fixează și transportă simultan doi solviți, fiind implicat în mecanismele de cotransport electrogen (transport activ secundar) sau în unele forme de cotransport electroneutru.

Transportul pasiv are ca bază fenomene de osmoză și difuziune guvernate de gradiente electrice, ionice, de concentrație etc.

Osmoza. Deplasarea transmembranară a moleculelor de apă se realizează prin fenomenul de osmoză.

În cazul a două soluții separate printr-o membrană semipermeabilă, moleculele de solvent (apă) se vor deplasa din compartimentul cu concentrație mică spre compartimentul cu concentrație mare. În soluțiile cu concentrație mai redusă, moleculele de solvent, fiind mai puțin obstrucționate de solvit, au o agitație moleculară mai mare, trecând în zona de concentrație crescută. Presiunea osmotică efectivă a unei soluții este acea presiune care, aplicată soluției respective, împiedică orice deplasare a moleculelor de solvent. Sensul și viteza de deplasare a solventului între două soluții sunt date de diferența de presiune osmotică.

Fig. 25. Modele de proteine transportoare transmembranare (modificat după Best-Taylor, 1992). *A:* Transportorul de glucoză eritrocitar (se observă cele 12 domenii transmembranare). *B:* Proteina „benzii 3" eritrocitare. *C:* Cotransportorul Na+/glucoză.



Presiunea osmotică este direct proporțională cu temperatura mediului, cu numărul de particule rezultate din disocierea solventului și invers proporțională cu volumul, conform relației:

$$P = \frac{n \times RT}{V}$$

în care: P = presiunea osmotică; n = numărul de particule solvite; R = constanta universală a gazelor; T = temperatura absolută; V = volumul.

Cum în organism T este constantă, rezultă că presiunea osmotică va fi proporțională cu numărul de particule din soluție pe unitatea de volum.

Apa traversează rapid membrana prin soluții de continuitate (canale), legate probabil de unele proteine incluse în stratul bilipidic. Aceste

canale pot avea fie diametre foarte reduse, fie diametre mai mari, dar cu o stare de organizare a apei ce exclude solvenții.

O altă posibilitate a apei de traversare este reprezentată de difuziunea simplă, individuală și independentă de orice solvit, prin care fiecare moleculă de apă penetrează faza lipidică membranară.

Difuziunea simplă: viteza cu care o particulă poate difuza prin membrana celulară (viteza de difuziune = Ps) este invers proporțională cu grosimea membranei (m) și direct proporțională cu coeficientul de difuziune al substanței respective (Ds):

$$Ps = \frac{Ds}{m}.$$

La rândul său, coeficientul de difuziune este direct proporțional cu: temperatura (t°), solubilitatea substanței în mediile traversate, greutatea moleculară, configurația spațială a moleculei (moleculele asimetrice se deplasează cu dificultate), natura substanței și numărul de legături cu mediul părăsit, starea de hidratare etc. Intervenția gradului de solubilitate (hidrofilie, lipofilie) a substanței ce traversează membrana este exprimată de valoarea coeficientului de partaj (K), reprezentat de raportul la echilibru dintre concentrațiile unei substanțe în doi solvenți nemiscibili aflați în contact:

$$K = \frac{C_1}{C_2}.$$

Unele narcotice liposolubile pătrund cu ușurință în celule datorită coeficientului de partaj favorabil traversării membranei.

Difuziunea simplă se realizează datorită unor gradiente fizice de concentrație sau electrice. Inegalitatea de concentrație între două compartimente (C_e și C_i) generează o energie de concentrație (E_c) conform relației:

$$Ec = RT_{ln} \frac{C_i}{C_e}.$$

Această energie propulsează moleculele de solvit dinspre compartimentul cu concentrație mare spre cel cu concentrație joasă.

În mod similar, gradientul electric (diferența de potențial determinată de repartiția inegală a unor particule încărcate = E_m) generează o energie electrică (E_e) conform relației:

$$E_e = ZFE_m$$

în care Z = numărul atomic și F = numărul lui Faraday (96 500 coulombi).

Cele două energii sumate ($E_c + E_e$) reprezintă o energie potențială, denumită potențial electro-chimic al substanței respective. La echilibru, potențialele electro-chimice ale celor două compartimente (intra- și extracelular) sunt egale. Această relație creează posibilitatea realizării echilibrului în condițiile unei diferențe de concentrație compensate corespunzător de o diferență de potențial (vezi în continuare).

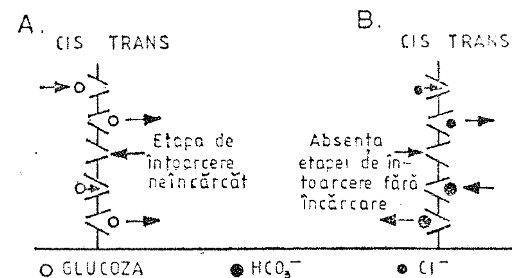


Fig. 26. Modelele a două tipuri de transportori (modificat după Best-Taylor, 1992). *A:* Transportor simplu (eritrocitar pentru glucoză). Transportorul fixează solvitul și îl descarcă pe fața transversală. Revenirea pe fața cis se face cu transportorul neîncărcat. *B:* Transportor prin schimb (de exemplu: Cl^-/HCO_3^- eritrocitar). Cl^- se leagă pe fața cis și este translocat. Întoarcerea se face după fixarea HCO_3^-. Până la fixare HCO_3^- rămâne descărcat pe fața transversală.

Difuziunea facilitată este o formă de transport pasiv care, utilizând transportori specifici, beneficiază de o viteză de transfer transmembranară mult crescută față de difuziunea simplă, în care coeficientul de partaj al substanțelor hidrosolubile separate este nefavorabil. Prezența unor transportori specifici în structura membranei aduce valorile transportului pasiv unidirecțional în limite funcțional necesare. Cinetica acestui tip de transport este prezentată în figura alăturată (fig. 26). Molecula de transportat se fixează pe extremitatea „cis" a proteinei, apoi urmează etapa de transport propriu-zis, în care prin țesuturi repetate se produce deplasarea glucozei din interiorul transportorului spre fața opusă („trans"), unde este eliberată în mediu. În cazul în care concentrația glucozei de pe fața „trans" este redusă, transportorul neîncărcat revine la fața „cis" pentru fixarea unei noi molecule. Modelele acceptate în prezent pentru transportori sugerează existența unei structuri canaliculare.

Contratransportul, sau schimbul mediat de transportori, este o alternativă la mecanismul difuziunii facilitate. În dinamica procesului lipsește etapa de revenire a transportorului descărcat de pe fața „trans" pe fața „cis". Cu alte cuvinte, sunt implicați transportori a căror structură nu se poate modifica reversibil decât în condiții de încărcare (vezi fig. 26 *B*). Din această categorie fac parte o serie de proteine-transportori, cum ar fi proteina „benzii 3" eritrocitare (schimbătorul de Cl^-/CO_3^-), schimbătorul de Na^+/Ca^{2+} și cel de Na^+/H^+, pentru a nu vorbi decât despre cele mai cunoscute (fig. 27). Izolarea, clonarea și secvențarea acestor proteine transportoare a scos în evidență o serie de caracteristici comune cu alți transportori (vezi fig. 25). În cazul proteinei „benzii 3" eritrocitare, studiile efectuate au evidențiat următoarele: (*1*) în capilare și venule, CO_2 difuzează în interiorul hematiei, unde este convertit de anhidraza carbonică în HCO_3^-, care apoi este schimbat prin contratransport cu Cl^- extrahematic. La nivel pulmonar, întregul proces se inversează, eliberându-se CO_2 care difuzează spre alveole. (*2*) Transportul este „electroneutru", rata obligatorie de schimb CO_3H^-/Cl^- fiind de 1 : 1. (*3*) Me-

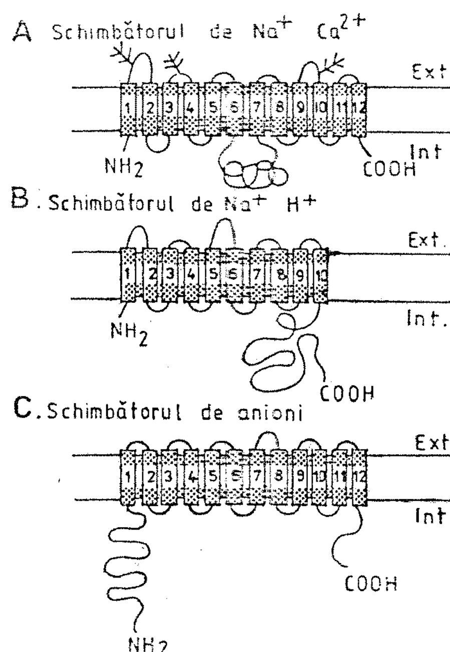


Fig. 27. Structura secundară a trei *carrier*-i schimbători de ioni (modificat după Berne și Levy, 1992). *A:* Schimbătorul Na^+/Ca^{2+}. *B:* Schimbătorul Na^+/H^+. *C:* Schimbătorul anionic.

canismul implicat este cel de „țâșnituri" repetate („*squirts*") și este complet pasiv, făcându-se pentru HCO_3^- în sensul gradientului de concentrație. Nici semnificația funcțională a celorlalți schimbători nu este de neglijat. Schimbătorul de Na^+/Ca^{2+} este deosebit de important în membranele neurale și miocardice. El este implicat atât în menținerea unei concentrații scăzute a Ca^{2+} citoplasmatic liber, în condiții de repaus, cât și, în cursul stimulării, la realizarea unor *peak*-uri de Ca^{2+} importante pentru declanșarea activității celulare. Stoichiometria acestui transportor pentru Ca^{2+}/Na^+ este de 1 : 3—5, el fiind probabil și electrogenic (generează diferențe de potențial). În fine, un al treilea transportor cunoscut este schimbătorul electroneutru de Na^+/H^+. Acest sistem antiport este ubicuitar, contribuind la menținerea pH-ului intracelular cu rol critic în procese cum ar fi: proliferarea și diferențierea celulară și sensibilitatea la hormoni.

Echilibrul Donnan este o formă de difuziune simplă care se produce atunci când de o parte a membranei există un ion impermeant. O astfel de situație apare în cazul celulei a cărei membrană este impermeabilă pentru anionii organici (A^-) de dimensiuni mari (proteine) din interior, dar este permeabilă pentru cationii (K^+) și anionii anorganici (Cl^-). În acest mod, starea de echilibru se va realiza în condițiile unui exces de

K^+ pe fața internă (unde se află și A^-) și ale unui exces de Cl^- pe fața externă. Această distribuție se realizează astfel încât raporturile concentrațiilor în cele două medii sunt egale:

$$\frac{K_i^+}{K_e^+}=\frac{Cl_e^-}{Cl_i^-} \quad \text{sau} \quad K_i^+ \times Cl_i^- = K_e^+ \times Cl_e^-$$

Forțele de difuziune astfel generate sunt compensate pentru fiecare specie ionică prin forțe electro-motrice dirijate în sens invers (vezi și datele referitoare la geneza potențialului de repaus).

2.3.3.2. Sisteme de transport activ

Transportul transmembranar al unor substanțe împotriva gradientelor fizice, precum și menținerea unor inegalități de concentrație ionică (de exemplu, pentru sodiu și potasiu) nu pot fi explicate decât dacă se ia în considerare existența unor mecanisme de transport activ („pompe"). Aceste mecanisme, care se realizează cu consum de energie metabolică, pot interveni fie accelerând deplasarea de-a lungul unui gradient, fie diminuând sau chiar suprimând efectul gradientelor electro-chimice.

În funcție de modul în care se realizează și se utilizează energia necesară, transporturile active pot fi de două tipuri: transportul activ primar și transportul activ secundar (cotransportul electrogen).

Transportul activ primar se caracterizează prin faptul că utilizează direct ATP în vederea transportului, care este realizat cu ajutorul unor ATPaze specifice fiecărei specii ionice sau molecule transportate. Este din nou vorba despre structuri moleculare proteice cu zone hidrofobe care traversează membrana. Hidrolizând ATP, aceste structuri eliberează energia necesară unor transconformări generate prin fosforilare. Transconformările mobilizează substratul spre fața opusă a membranei. Aici procesul se inversează prin defosforilare, urmată de trecerea ciclică într-o a doua configurație, aptă să asigure transportul altui substrat în sens invers.

Cea mai bine cunoscută dintre ATPazele de transport este Na^+/K^+-ATPaza formată dintr-o subunitate „catalitică" — alfa (Mr: 100 000 daltoni) — și o subunitate glicoproteică — beta (Mr: 50 000 daltoni) (fig. 28). Operând la capacitate maximă, această Na^+/K^+-ATPază transportă trei ioni de Na^+ spre exterior și doi ioni de K^+ spre interior pentru fiecare moleculă de ATP hidrolizată. Fosforilarea și defosforilarea ciclică a proteinei o determină să oscileze între două conformații alternative (peristaltică moleculară). În configurația E1 situsurile ionice au afinitate mare pentru Na^+ și sunt orientate spre citoplasmă, în timp ce în configurația E2 aceleași situsuri favorizează legarea K^+ și se orientează spre lichidul extracelular. O descriere simplificată a procesului este prezentată în figura alăturată (fig. 29). Conformerul E1 are afinitate mare pentru Na^+ intracelular, pentru Mg^{2+} și ATP. Când acești trei liganzi sunt fixați, proteina este fosforilată la nivelul unui reziduu aspartat din apropierea situsului de fixare a ATP. În acest timp, situsul de fixare pentru Na^+

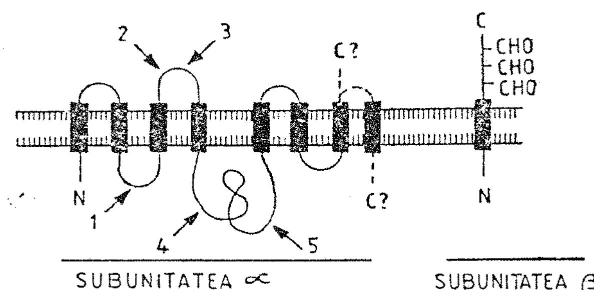


Fig. 28. Orientarea intramembranară a Na+/K+-ATPazei. Subunitatea alfa are patru situsuri cu afinitate pentru: Na+ (1); K+ (2); ouabaină (3); ATP (5) și un situs de fosforilare (4). Subunitatea are șase-opt segmente transmembranare. Subunitatea beta are un singur segment transmembranar și trei puncte cu potențial de glicozilare (CHO) situate pe extremitatea carboxiterminală externă.

suferă un fenomen de „ocluzie" (devine inaccesibil dinspre ambele fețe ale membranei). Se consideră că în acest moment ATPaza suferă o transformare ce face situsurile ionice accesibile dinspre fața externă a membranei, scăzându-le totodată afinitatea pentru Na^+. Ca urmare, ionii de Na^+ disociază în mediul extracelular și proteina trece într-o nouă stare conformațională: E2—P. Configurația E2—P are o afinitate crescută pentru K^+ pe fața extracelulară, fixând la acest nivel 2 K^+. Legarea K^+ determină disocierea legăturii acil — fosfat și, din nou, situsurile pentru K^+ trec în forma ocluzată, devenind inaccesibile. Fixarea unei noi molecule de ATP pe E2—K^+ determină trecerea în forma E1 și ionii de K^+ diso-

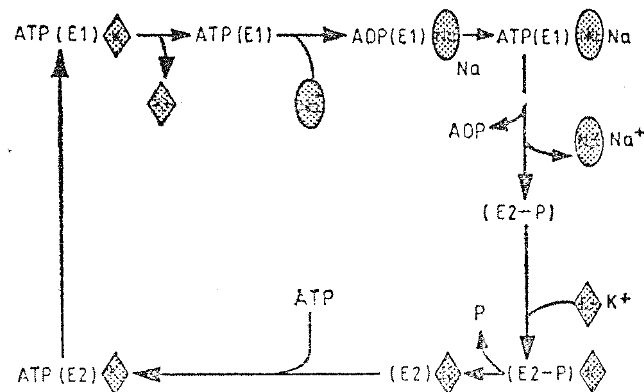


Fig. 29. Mecanismul de acțiune a NA+/K+-ATPazei (reprezentare simplificată).

ciază pe fața endoplasmică, procesul repetându-se ritmic (peristaltică moleculară). Deși mecanismele detaliate ale transportului activ primar rămân doar parțial cunoscute, s-au descris până în prezent numeroase ATPaze de transport transmembranar ce joacă un rol central în activitățile celulare descrise pe întreaga scară a organismelor vii. Aceste enzime aparțin unuia dintre cele trei tipuri de ATPaze cunoscute: P, V sau F (tabelul VII și fig. 30, 31).

TABELUL VII

Cele trei clase de ATPaze transportoare de ioni
(modificat după Berne și Levy, 1992)

Tip	*Mr kDa*	*Ion*	*Organism*	*Membrană*
P	100 × n	H^+	Eucariote inferioare	Plasmalemă
		H^+	Eucariote superioare	"
		K^+	*E. coli, S. faecalis*	Membrană internă
		H^+/K^+	Eucariote superioare	Plasmalemă
		Na^+/K^+	"	"
		Ca^{2+}	"	"
		Ca^{2+}	"	R. sarcoplasmatic
		Ca^{2+}	"	Lizozomală, Golgi
V	400	H^+	Eucariote inferioare	Vacuole
		H^+	Eucariote superioare	Tonoplaste
		H^+	"	Lizozomi
		H^+	"	Endozomi
		H^+	"	Granule secretoare
		H^+	"	Granule de depozit
		H^+	"	Vezicule căptușite cu clathrină
F	450	H^+	Bacterii	Membrană internă
		H^+	Eucariote superioare	Mitocondrială internă
		H^+	"	Cloroplaste

Transportul activ secundar sau *cotransportul electrogen* se realizează cu ajutorul unor transportori care permit fixarea simultană a două specii diferite de molecule, transportându-le în aceeași direcție (cotransport sau sinport). Fixarea simultană reprezintă condiția de bază a acestui mecanism. Cu excepția unor sisteme găsite în celulele drojdiei de bere, toți cotransportorii utilizează, în calitate de al doilea ion, ionul de Na^+. Toate celulele prezintă un gradient mare de concentrație a Na^+ dirijat spre interior, ca urmare a activității permanente a Na^+/K^+-ATPazei. În consecință, ionii de Na^+ tind să difuzeze permanent spre interiorul celulei. Fiind cuplați cu alți ioni pe cotransportor, ionii de Na^+ se deplasează spre interiorul celulei, în timp ce ionul cotransportat este ade-

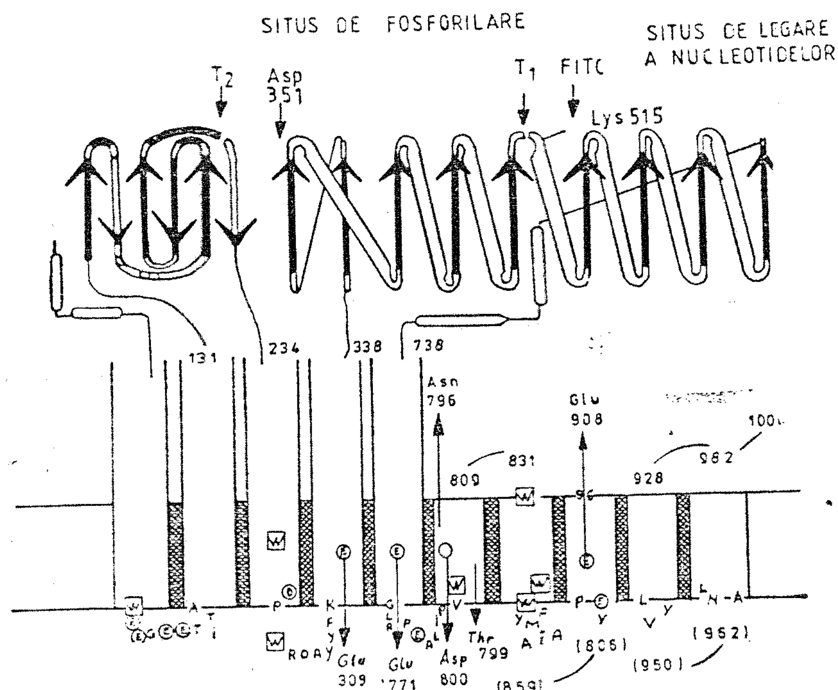


Fig. [illegible]. Reprezentare schematică a structurii secundare a ATPazei de Ca^{2+} din RS.

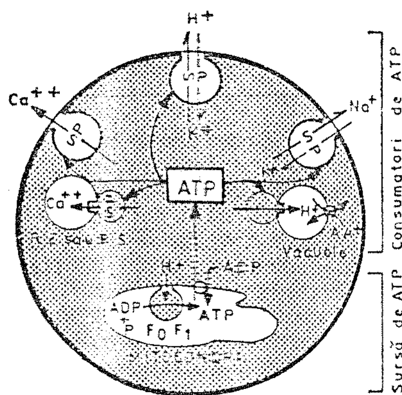


Fig. 31. ATPazele transportoare de ioni sunt atât surse majore, cât şi consumatori importanţi de ATP la nivel celular (modificat după Berne şi Levy, 1992).

sea „pompat" împotriva unui gradient de concentraţie. Energia rezultă din gradientul de Na^+, consecinţă îndepărtată a consumului de ATP. Există numeroase sisteme de cotransport, dintre care câteva sunt prezentate în tabelul alăturat (tabelul VIII).

TABELUL VIII

Câteva sisteme de cotransport prezente în celulele de mamifere
(completat după Best şi Taylor, 1992)

Ioni	*Glucide*	*Aminoacizi*	*Alte*
Na^+/Cl^-	Na^+/glucoză	Na^+/alanină	Na^+/lactat
$Na^+/K^+/2Cl^-$	Na^+/galactoză	Na^+/glicină	Na^+/colat
Na^+/PO_4^{3-}		Na^+/serină	Na^+/citrat
$2Na^+/PO_4^{3-}$		Na^+/cisteină	Na^+/folat

Aşa cum se poate observa, cotransportul Na^+-cuplat poate asigura introducerea a numeroşi compuşi în interiorul celulei împotriva gradientelor de concentraţie. Acest tip de cotransport poate fi electroneutru când numărul sarcinilor de semn opus este egal, dar poate deveni electrogen, determinând modificări de potenţial transmembranar, când apar asimetrii. De exemplu, în cazul cotransportului de Na^+/glucoză, la fiecare moleculă de glucoză transportată împotriva gradientului de concentraţie spre interior, mediului intracelular îi este adăugată o sarcină pozitivă suplimentară, generând starea de dezechilibru electro-chimic, denumită şi depolarizare. Cotransportorul implicat a fost clonat şi structurile sale primară şi secundară sunt cunoscute (vezi fig. 25).

Sistemele de macrotransfer vor fi discutate la capitolul de fiziologie a celulelor albe (fagocitoza) şi la mecanismele schimburilor transcapilare (transcitoza).

2.3.4. DINAMICA MEMBRANELOR CELULARE

Gradul ridicat de fluiditate a membranelor celulare, variabilitatea legăturilor ce se stabilesc între diversele sale componente permit atât realizarea unor deplasări ale acestor componente, cât şi mişcări ale membranei în întregime.

Deplasarea unor componente membranare este adesea legată de starea funcţională a celulei sau a unor compartimente celulare. În această categorie ar putea intra, de exemplu, activitatea transportorilor, închiderea sau deschiderea unor canale specifice, deplasarea laterală şi conglomerarea unor proteine receptoare etc. Aceste mişcări sunt controlate biochimic prin variaţii de fluiditate ale membranei, fosforilări, modificarea (contracţia) elementelor citoscheletice. Numeroase proteine membranare

suferă adevărate cicluri care, începând cu sinteza la nivel de citoplasmă, continuă cu inserția în membrană în vederea îndeplinirii rolului funcțional și/sau structural, urmată de reincluderea în citoplasmă și degradare.

Mișcările membranelor celulare sunt implicate în fenomenele de macrotransfer (endocitoza, exocitoza), fenomenul de efervescență și locomoție celulară.

Din categoria *endocitozei* fac parte: *fagocitoza*, funcție caracteristică leucocitelor și macrofagelor (vezi capitolul respectiv), dar și altor specii celulare; *macropinocitoza*, în care membrana emite o lamă ectoplasmică sau realizează o invaginare tubuliformă ce permite captarea unei picături de lichid; *micropinocitoza*, în care prin invaginarea membranei se realizează un tubul ce prin strangulare formează microvacuole.

Evacuarea unor compuși din celule se realizează prin *exocitoză* continuă (mai rar) sau discontinuă (indusă de stimuli, mai frecventă). Prin exocitoză se elimină granulele sau veziculele de secreție (celule exo- și endocrine), produșii de catabolism, mediatorul conținut în veziculele sinaptice. Procesul este, de obicei, calciu-dependent.

Mișcările de efervescență constau în emiterea unor proeminențe buloase (Ø: 2—10 μm), care persistă 20—60 s și apar în zonele în care presiunea osmotică intracelulară este scăzută. Se observă, de exemplu, în cursul mitozei.

Mișcările de locomoție se realizează prin pseudopode (vezi capitolul de fiziologie leucocitară) și membrane ondulante (expansiuni) fine sub formă de lame.

2.3.5. ROLUL MEMBRANEI CELULARE ÎN TRANSFERUL DE INFORMAȚIE

Celulele din organism emit și primesc informații care le modifică activitatea. Când celula emițătoare de informație este la distanță, transmisia se efectuează printr-un *hormon*. În cazul în care celulele sunt alăturate, informațiile se transmit prin sisteme de cuplaj celular. Principalele tipuri de joncțiuni celulare sunt următoarele: *(1)* joncțiuni de tip *occludens* (zone compacte, ermetice); *(2)* joncțiuni de tip *gap* (zone deschise, cu comunicări intercelulare de tip canalicular); *(3)* joncțiuni de tip *adherens* (între cele două membrane există septuri sau fibre transversale ce străbat spațiul intercelular de 15—20 nm).

Sfera cunoștințelor cu privire la mecanismele moleculare ale reglării funcționale în numeroase sisteme, organe și țesuturi s-a modificat considerabil în ultimii ani. Cum aceste mecanisme sunt reprezentate în principiu de transformarea informației extracelulare într-o acțiune celulară de răspuns, este firesc ca evenimentul molecular declanșator să fie localizat la nivelul interfeței mediu-celulă, adică în membranele celulare.

2.3.5.1. Mesagerii primari (mesageri I)

Coordonarea activității celulare în vederea unor acțiuni subordonate unui anumit scop adaptativ se realizează, în imensa majoritate a cazurilor, prin intermediul unor semnale chimice. Aceste semnale sunt reprezentate de substanțe care, produse de anumite celule mai mult sau mai puțin specializate, ajung în mediul extracelular, de unde își exercită acțiunea asupra altor grupuri celulare. Din această categorie de substanțe fac parte: *hormonii clasici* (hipofizari, tiroidieni etc.), produși de anumite organe endocrine specializate și care, intrând în circulația generală, pot acționa la distanțe mari; *neuromediatorii* (acetilcolina, noradrenalina, dopamina etc.), care se eliberează la nivelul sinapselor, asigurând local transmiterea influxului nervos; *hormonii locali* (histamină, plasmakinine, factori de creștere etc.) care, eliberați în numeroase țesuturi, acționează predominant local, asigurând homeostazia sau reacția țesutului și organului respectiv. Această nomenclatură a substanțelor biologic active cu rol regulator extracelular a început în ultimii ani să-și piardă tot mai mult semnificația. Unele substanțe considerate a fi exclusiv hormoni locali s-au dovedit a fi și neuromediatori importanți (serotonina, histamina). Hormonii clasici s-au demonstrat a avea și roluri specializate de neurotransmițători sinaptici (insulina, adrenalina). În numeroase sinapse se eliberează simultan două sau chiar mai multe substanțe active, dintre care unele, pe lângă rolul local, exercită și roluri generale. S-a descris un adevărat sistem endocrin difuz (APUD), format din celule de origine neurală, dispersate practic în tot organismul, capabile să secrete un mare număr de substanțe cu rol în activitatea a numeroase țesuturi și organe (tub digestiv, sistem nervos central și periferic etc.). Datorită acestui fapt, pe măsură ce delimitările se șterg, există astăzi tendința de a reuni aceste substanțe biologic active în noțiunea comună de factori hormonali sau de hormoni, în sensul general al cuvântului. Ansamblul acestor factori constituie sistemul mesagerilor primari (mesageri I) (fig. 32).

2.3.5.2. Receptorii celulari

Mesagerii primari au în comun faptul că, în vederea realizării acțiunii specifice, trebuie să fie recunoscuți și să interacționeze cu receptori specifici din membrana sau interiorul (citoplasmă, nucleu) celulei-țintă. Receptorii celulari sunt agregate macromoleculare (predominant proteice), având proprietatea de a capta, amplifica și modula informația adusă de mesagerul primar cu care se cuplează stereospecific. Modificarea indusă determină transmiterea mesajului către unele sisteme intracelulare (mesagerii secunzi) care determină răspunsul.

Proteinele-receptor au în structura lor cel puțin două domenii importante: un situs de recunoaștere și legare a mesagerului primar (reacție primară) și un al doilea situs de activitate, prin care receptorul activat determină intrarea în acțiune a lanțului de transmitere a mesajului primit (reacție secundară).

În afara interacțiunii cu receptorii, hormonii se pot lega și de alte substanțe (de obicei, proteine), fără a declanșa reacții secundare. Aceste componente hormon-specifice sunt denumite *acceptori* și reprezintă factori de degradare sau de transport al hormonilor.

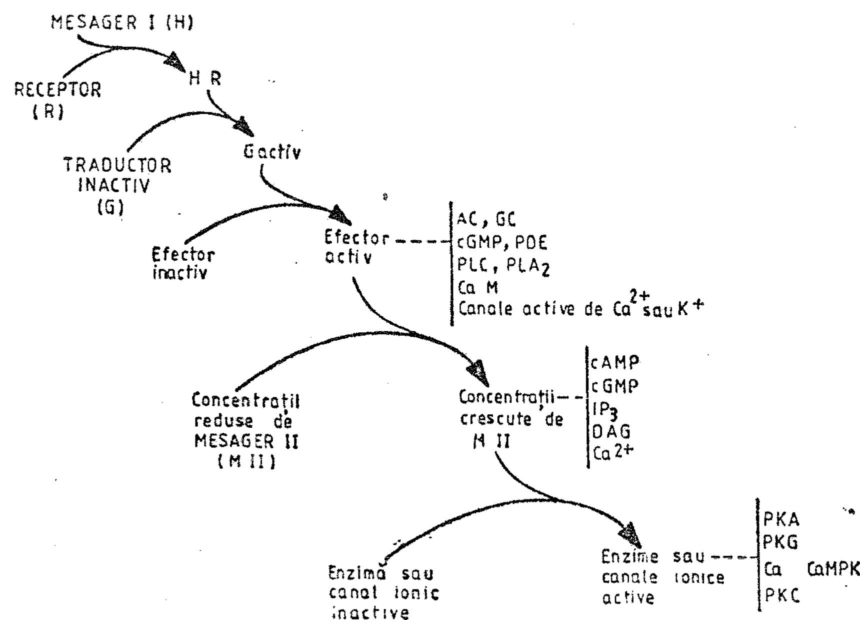


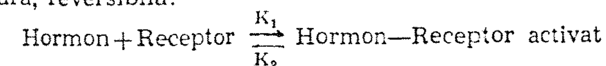
Fig. 32. Reprezentare schematică a cascadei de transmitere intracelulară a semnalelor extracelulare (modificat după Berne și Levy, 1992).

În timp ce în organism liganzii naturali ai receptorilor *(agoniști)* declanșează atât reacția primară, cât și pe cea secundară, cercetările farmacologice permit sinteza unor substanțe care, deși sunt recunoscute de receptori ca declanșând reacția primară, nu determină reacțiile secundare de răspuns celular. Aceste substanțe, care împiedică accesul agoniștilor la receptori, reprezintă *antagoniști competitivi*, sau agenți blocanți. Între cele două extreme, agoniștii și antagoniștii, există un spectru larg de agoniști și antagoniști parțiali ce declanșează răspunsuri de intensitate scăzută.

Din cele menționate rezultă că în transferul celular de informație se pot distinge o serie de etape ce diferă în funcție de particularitățile structural-funcționale ale sistemului receptor implicat:

a) **Reacția mesager I-receptor** (reacția primară) constă în recunoașterea și cuplarea stereospecifică a hormonului pe situsul specific de pe receptor. Moleculele de mesageri secunzi (H) se comportă ca „efectori allosterici" care, fixându-se pe molecula de „proteină allosterică" ce constituie receptorul (R), nu sunt metabolizați, ci determină o modificare a configurației terțiare și, prin urmare, a funcției la extremitatea distală a moleculei, care este astfel activată. Deși cinetica interacțiunii

H—R este complexă, ea poate fi reprezentată în general ca o reacție bimoleculară, reversibilă:



$$\text{Hormon} + \text{Receptor} \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} \text{Hormon—Receptor activat}$$

$$[H] + [R] \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} [H \cdot R^*]$$

Interacțiunea H—R presupune interacțiuni hidrofobe, punți de H^+, forțe Van der Waals și punți saline, fiind însă excluse legăturile covalente. Din acest motiv, complexul $H \cdot R^*$ se disociază cu ușurință pe măsură ce se formează. Întregul proces poate fi descris ca o asociere-disociere ritmică, cu o constantă de disociere $\left(Kd = \frac{K^1}{K_2}\right)$ de 10^{-8}—10^{-12} mol/l, explicabilă printr-o mare afinitate ce permite recunoașterea de către receptor a unor concentrații hormonale de ordinul nano- și picogramelor. Situsul de legare de pe receptor demonstrează o mare specificitate și afinitate, care dispar în momentul în care mesagerul primar suferă modificări structurale minime (prezența unei grupări hidroxil pe un hormon steroid sau înlocuirea unui singur aminoacid într-un hormon proteic). Deși fiecare receptor reprezintă o entitate moleculară distinctă, anumite caracteristici comune trebuie subliniate ca atare. Proteinele-receptor prezintă o regiune de recunoaștere și legare a hormonului de obicei expusă la exteriorul celulei, o regiune hidrofobă care ancorează receptorul în stratul lipidic al plasmalemei și, în fine, un situs de activitate care interacționează fie cu alte proteine membranare, fie cu interiorul celulei. Receptorii sunt de obicei glicozilați, prezintă o structură subunitară și necesită fosfolipide sau un mediu intramembranar pentru a avea activitate biologică. S-au identificat două tipuri generale de structură pentru receptorii membranari. Primul tip constă din șapte helixuri hidrofobe care traversează membrana. Buclele superficiale care leagă între ele segmentele transmembranare formează domeniul de fixare a ligandului, în timp ce buclele profunde citoplasmatice sunt implicate în cuplarea cu efectorul. Această structură este caracteristică receptorilor rodopsinici, colinergici de tip M, adrenergici de tip alfa și beta, și canalelor ionice receptor-controlate (fig. 33). Al doilea tip structural este format dintr-un singur domeniu transmembranar, care leagă domeniul extracelular de fixare a mesagerului I de domeniul citoplasmatic ce conține frecvent o activitate enzimatică intrinsecă. Din această categorie fac parte receptorii pentru: insulină, factorul de creștere *insulin-like* (IGF-1), factorul de creștere epidermic (EGF), factorul de creștere derivat din plachete (PDGF) ș.a. (fig. 34).

Receptorii se caracterizează printr-o mobilitate deosebită în planul membranei din care fac parte. Ei se pot conglomera, formând zone de sensibilitate acută pentru mesagerul primar (vezi, de exemplu, chemotactismul în cadrul capitolului privind leucocitele), sau se pot răspândi difuz pe suprafața celulei, atunci când zona cu concentrații cumulate de mesager primar dispare (vezi, de exemplu, difuziunea receptorilor colinergici de tip N în cazul hipersensibilității de denervare a fibrelor mus-

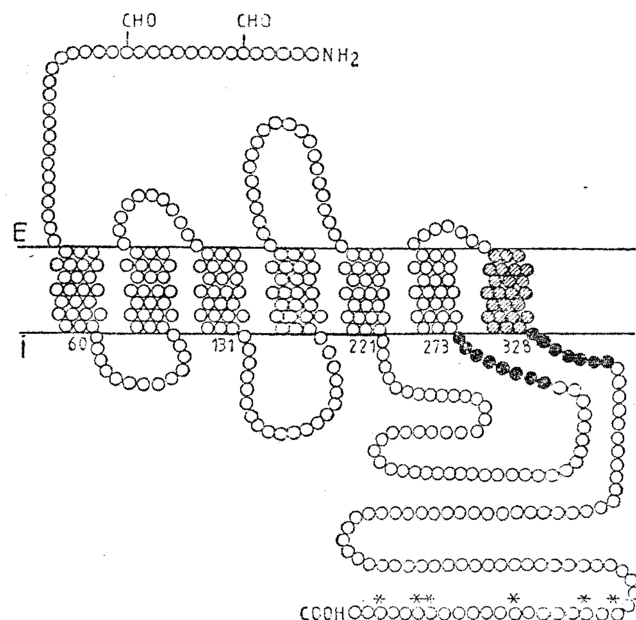


Fig. 33. Modelul structural al receptorului beta$_2$-adrenergic uman aparţinând familiei de receptori cuplaţi cu proteine G. Dintre caracteristicile comune familiei se pot enumera: extremitatea N-terminală externă, cu multiple situsuri de glicozilare (CHO); 7 alfa-helixuri transmembranare; o buclă lungă intracelulară conectând segmentele 6 şi 7; extremitatea C-terminală internă cu situsuri de fosforilare (serină, treonină) implicate în desensibilizare. Segmentul 7 joacă un rol în recunoaşterea agoniştilor; segmentul 3 interacţionează cu proteina G.

culare striate scheletice). Această mobilitate este probabil legată şi de activitatea unor elemente aparţinând citoscheletului, ancorate în membrana celulară.

Se estimează că pe suprafaţa unei celule-ţintă există aproximativ 10^4—10^5 receptori. Aceste structuri suferă un permanent *turnover*. Receptorul insulinic, de exemplu, are un timp de înjumătăţire de aproximativ 7 ore. După sinteză, receptorii nou-produşi se inseră difuz în membrana celulară. După fixarea hormonului specific, ei conglomerează, mai ales la nivelul invaginaţiilor membranare, fiind ulterior internalizaţi prin endocitoză adsorbtivă. În interiorul acid al acestor vezicule, complexul H·R se disociază, proteina receptoare reciclează la nivelul membranei, în timp ce vezicula conţinând ligandul fuzionează cu lizozomi. Această variantă de reciclare este utilizată în cazul receptorilor care livrează celulei substanţe nutritive (de exemplu, receptorii pentru

transferină şi receptorii pentru lipoproteine de densitate scăzută — LDL — care transportă colesterol) (fig. 35). Alţi receptori (insulină, EGF etc.) rămân împreună cu ligandul în vezicula de endocitoză, fiind degradaţi sub acţiunea enzimelor lizozomale. Uneori, posibil în cazul insulinei, ligandul hormonal este eliberat în citoplasmă şi declanşează reacţii intracelulare. Faptul că formarea complexului H·R la suprafaţa celulei este urmată de internalizare constituie o modalitate importantă de reglare a numărului de receptori disponibili prin concentraţia hormonului specific. De câte ori celula este expusă la concentraţii excesive de hormon pe durate semnificative, apare fenomenul de *„down-regulation"* al receptorilor spe-

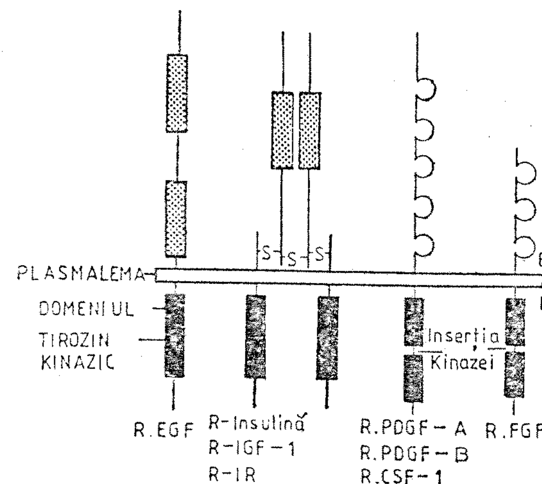


Fig. 34. Structura diferitelor subclase de receptori protein-tirozin kinazici (modificat după Berne şi Levy, 1992). Subclasele I şi II au domenii extracelulare bogate în cisteină, în timp ce subclasele III—IV au domenii extracelulare imunoglobulinice. Domeniile protein kinazice sunt cele mai conservate. Grupările carboxil terminale intracelulare sunt situsuri de reglare. EGF, factorul de creştere epidermic. IGF-1, factorul de creştere *insulin-like* 1. IR, proteină insulinică. PDGF, factorul de creştere derivat din plachete. CSF-1, factorul stimulator de colonii 1. FGF, factorul de creştere fibroblastic.

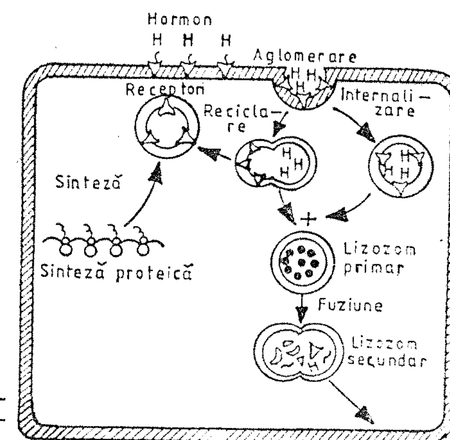


Fig. 35. Metabolismul receptorilor hormonali (reprezentare schematică adaptată după Best-Taylor, 1992).

cifici, al căror număr se reduce odată cu sensibilitatea celulei pentru hormonul în cauză. Fenomenul explică „desensibilizarea" la acțiunea unor mesageri primari, cum ar fi în cazul insulino-rezistenței din diabetul zaharat de tip II sau al desensibilizării la administrarea repetată de adrenalină. În deficitul de durată al unor hormoni apare fenomenul invers, de „*up-regulation*", sensibilitatea celulei la hormon fiind mărită datorită acumulării de receptori neinternalizați. Fenomene similare apar și sub acțiunea unor hormoni heterologi. De exemplu, tiroxina mărește numărul de beta-receptori adrenergici, ceea ce explică simpaticotonia ce apare în cursul tireotoxicozei, fără o creștere a concentrației catecolaminelor circulante. Dacă variațiile numărului de receptori par a constitui un important element de reglare a transmiterii mesajelor din mediul extracelular, modificarea afinității receptorilor pentru ligandul specific intervine mai rar. De exemplu, receptorii la insulină pot prezenta o cooperativitate negativă, care reduce afinitatea pe măsură ce ocupanța prin insulină crește. Anumiți agenți activi la nivel membranar pot reduce afinitatea receptorului (de exemplu, forbolesterii în cazul receptorilor pentru EGF).

În numeroase cazuri numărul receptorilor membranari depășește pe cel necesar pentru obținerea unui răspuns celular maxim, la ligandul respectiv. Existența unei astfel de populații de receptori „de rezervă" permite creșterea sensibilității sistemului la variațiile concentrației de mesageri primari și, în același timp, asigură menținerea răspunsului biologic maxim.

b) **Reacția** secundară constă din declanșarea, ca o consecință a reacției primare, a unei suite de etape prin care se ajunge la răspunsul celular specific mesagerului primar incriminat. În funcție de localizarea receptorilor și de timpul de declanșare, reacțiile secundare pot fi de cel puțin trei tipuri (fig. 36):

— *reacții imediate* (de ordinul milisecundelor) sunt caracteristice acțiunii neuromediatorilor sinaptici, precum și tuturor situațiilor în care receptorul incriminat controlează activitatea unui canal ionic în structura căruia se află (canal ionic chimic-dependent receptor-operat). Cuplarea mesagerului I cu receptorul determină trecerea instantanee a canalului în tranziția „deschis", având drept consecință fluxuri ionice ce duc la apariția fie a unui potențial de acțiune excitator — EPSP — (depolarizare), fie a unui potențial inhibitor — IPSP —, cu consecințe funcționale ce vor fi detaliate în capitolele referitoare la transmiterea sinaptică și contracția musculară;

— *reacții lente* (de ordinul secundelor-minutelor) presupun intervenția unei subunități de cuplare (traductoare), care este activată de modificarea suferită de extremitatea activantă (situsul activ) al moleculei receptoare în momentul cuplării situsului de recunoaștere (subunitatea de recunoaștere) cu mesagerul I. Traductorul activ determină, la rândul său, intrarea în acțiune a unui efector celular. Dintre subunitățile traductoare, cele mai bine cunoscute astăzi sunt așa-zisele proteine G traductoare, a căror activare este GTP-dependentă (vezi mai jos). Efectorul activat de subunitatea traductoare poate fi, după caz, fie un

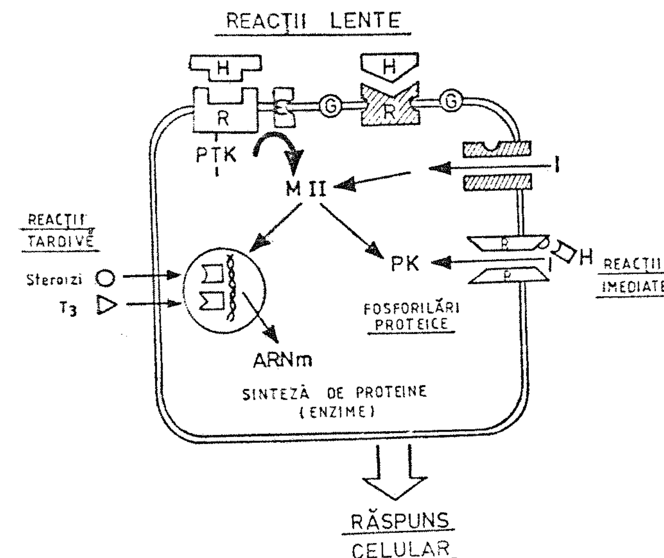


Fig. 36. Principalele tipuri de reacții hormon—receptor la nivel celular.

canal ionic membranar care, odată deschis, determină fluxuri ionice cu variate consecințe, fie o enzimă membranară sau submembranară. Activarea acestor efectori determină producerea și lansarea în citoplasmă a unor semnale chimice care reprezintă sistemul mesagerilor secunzi (mesageri II). Ținta acțiunii acestor semnale este reprezentată de efectori celulari — enzime din categoria protein kinazelor specifice. Procesele de fosforilare proteică induse de protein kinaze determină transconformarea și modificarea funcției anumitor proteine specifice. Aceste modificări reprezintă substratul direct al răspunsului celular specific la acțiunea mesagerului primar. Procesul este reversibil, în sensul că proteinele pot reveni la starea defosforilată de repaus sub acțiunea unui sistem de fosfataze intracelulare care opresc răspunsul celular. Această cascadă de evenimente biochimice rapide este implicată în declanșarea marii majorități a funcțiilor celulare și va fi detaliată mai jos. Există situația în care activarea protein kinazelor specifice se poate realiza și direct, fără participarea vreunui mesager II. Este vorba de o familie de receptori cu o activitate protein-tirozin kinazică intrinsecă. Enzima, activată direct de receptor, este situată pe fața internă a membranei, determinând efecte biologice legate probabil de creșterea celulară, enzima fiind implicată în transformarea ARN viral tumoral și activată de numeroși factori de creștere produși de tumori. Din această categorie fac parte receptorii la insulină, IGF-1, PDGF și factorul macrofagic de stimulare a coloniilor etc. Pe lângă acest mod de acțiune, receptorii menționați pot utiliza și mesageri secunzi;

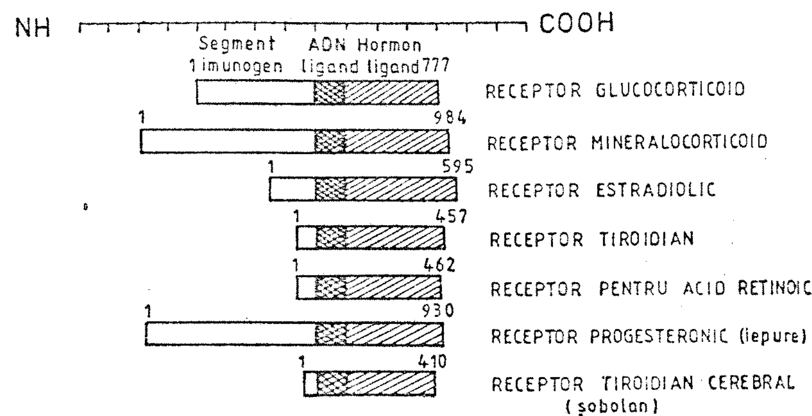


Fig. 37. Structura receptorilor pentru hormoni steroizi (modificat după Best-Taylor, 1992).

— *reacţii tardive* (de ordinul orelor) apar în cazul activării unor receptori intracelulari de către hormoni liposolubili ce pot traversa domeniul plasmalemei. Astfel de mesageri secunzi sunt hormonii steroizi şi tiroidieni. Receptorii pentru aceşti hormoni formează o familie genică extinsă, care include receptorii cu specificitate şi afinitate pentru fiecare dintre numeroasele clase de hormoni steroizi, receptorii pentru hormonii tiroidieni, vitamina D şi acidul retinoic. Structurile acestor receptori sunt înalt conservate, prezentând un domeniu central ADN-ligand şi conţinând aşa-zisele „degete" zinc-specifice, caracteristice proteinelor reglatoare care se leagă de ADN. Situsul pentru hormon este localizat la extremitatea C, în timp ce extremitatea N', cu structură variabilă, poate fi recunoscută de anticorpi (fig. 37). Hormonii steroizi, difuzând prin plasmalemă, se fixează pe receptorii specifici care se activează, căpătând o nouă configuraţie ce le permite să pătrundă în nucleu şi să se fixeze pe cromatină la nivelul secvenţelor specifice ale ADN. Aceste secvenţe, elemente ale răspunsului hormonal, sunt amplificatori care, fixând proteine pe anumite situsuri, reglează transcripţia unor gene specifice. În acest mod, familia receptorilor hormonilor steroizi intră în marea clasă a factorilor transcripţionali ce controlează expresia genică, acţionând la nivelul ARN-polimerazelor şi modificând astfel producerea de ARNm specific, în funcţie de necesităţile ce au generat mesajul extracelular. În cazul receptorilor pentru hormoni tiroidieni, localizarea acestora este nucleară, fiind fixaţi pe cromatină. Au afinitate maximă pentru triiodtironină (T_3), forma cea mai activă metabolic dintre hormonii tiroidieni.

c) **Sistemul proteinelor G:** proteinele GTP-dependente se caracterizează prin capacitatea de a se activa prin legarea GTP (guanozin trifosfat), pe care îl hidrolizează cu formare de GDP, caracteristic formei inactive. Aceste proteine reprezintă un fel de comutatoare moleculare cu

rol în reglarea unui mare număr de procese intracelulare. Ele se caracterizează, în general, prin prezenţa unui situs de legare pentru guanilnucleotide şi a unei activităţi GTPazice intrinseci. Sunt cunoscute astăzi două clase de proteine G: proteinele G heterotrimerice şi proteinele G mici (cu greutate moleculară redusă).

Proteinele G heterotrimerice sunt formate din trei subunităţi: (*1*) o subunitate alfa, de cca 40—45 000 daltoni; (*2*) o subunitate beta, de cca 17 000 daltoni şi (3) o subunitate gamma, de 8—10 000 daltoni. Se cunosc astăzi cel puţin 16 gene diferite care codifică subunitatea alfa, 4 gene pentru beta şi 6 gene pentru subunitatea gamma. Funcţia şi specificitatea unei proteine G sunt de obicei conferite de subunitatea alfa, în timp ce subunităţile beta şi gamma sunt interschimbabile. Tabelul alăturat (tabelul IX) prezintă cele mai bine studiate proteine G până la ora actuală, precum şi căile de transducţie în care sunt implicate.

TABELUL IX

Principalele clase de proteine G heterotrimerice
(completat după Bourne şi colab., 1990)

Proteină G	*Receptori pentru*	*Efectori*	*Mesager II*
Gs	Adrenalină, noradrenalină, histamină, glucagon, ACTH, LH, FSH, TRH ş.a.	Adenilat ciclază Canale de Ca^{2+}	cAMP ↑ Influx de Ca^{2+}
Gi-1, Gi-2, Gi-3	Noradrenalină, prostaglandine, opionaţi, angiotensină, alte peptide	Adenilat ciclază Fosfolipază C Fosfolipază A_2 Canale de K^+	cAMP ↓ IP_3, DAG, Ca^{2+} ↑ Eliberare de arahidonat Polarizare membranară
Golf	Substanţe odorante	Adenilat ciclază	cAMP ↑ (olfacţie)
Gt-1 — bastonaşe	Fotoni (transducină)	cGMP-fosfodiesterază	cGMP ↓ (vedere)
Gt-2 — conuri	Fotoni	cGMP-fosfodiesterază	cGMP ↓ (vedere colorată)
Go Gp	Adenozină (ş.a.) ?	Adenilat ciclază Fosfolipază C	cAMP (?) IP_3 şi DAG ↑

Proteinele G heterotrimetrice funcționează ca intermediari între receptorii membranari pentru peste 100 de mesageri I și procesele intracelulare controlate de aceștia. În repaus, proteina G se află în stare heterotrimerică, subunitatea alfa conținând GDP în situsul pentru nucleotide. În momentul formării complexului hormon-receptor, acesta interacționează cu subunitatea alfa, care își schimbă configurația, mărindu-și afinitatea pentru GTP și reducându-și afinitatea pentru GDP, ca și cea pentru subunitățile beta-gamma. Ca urmare, subunitatea alfa activată cedează GDP înlocuindu-l cu GTP și disociază de subunitățile beta-gamma. Dimerul desprins poate și el exercita unele dintre efectele incluse în răspunsul receptor-mediat. Subunitățile beta-gamma se pot fixa la nivelul altor subunități alfa aflate în mediul membranar, blocându-le, cu consecințe funcționale evidente.

Concomitent cu modificările de afinitate sus-menționate, în structura monomerului G-alfa are loc și activarea GTPazei. Acest proces este lent, astfel încât permite monomerului activ să pună în acțiune efectorul sistemului (canal ionic sau enzimă) înainte de hidroliza completă a GTP și trecerea în forma inactivă, conținând ADP cu care se închide ciclul (fig. 38).

Proteinele G mici reprezintă a doua clasă de proteine GTP-dependente intracelular. Sunt caracterizate prin Mr redus (20—35 000 daltoni) și structură monomerică. Activate prin înlocuirea GDP cu GTP, ele nu sunt implicate în medierea unor semnale extracelulare, ci în procesele de control intracelular (elongarea lanțurilor polipeptidice în sinteza proteică, proliferarea și diferențierea celulară, transformarea neoplazică, transportul vezicular între organite, exocitoză).

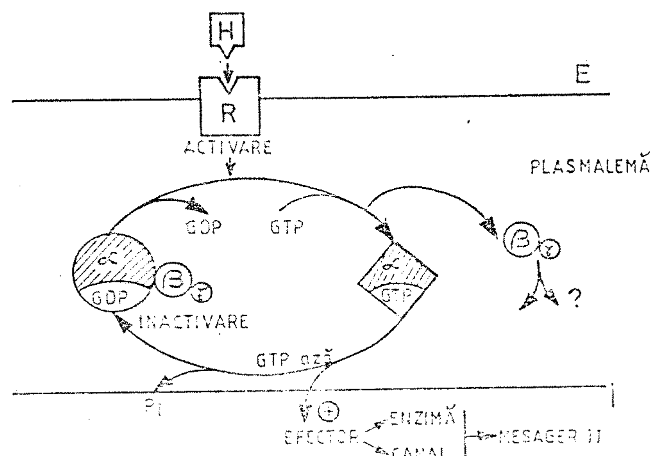


Fig. 38. Ciclul proteinelor G traductoare.

2.3.5.3. Sistemul mesagerilor secunzi și protein kinazele specifice

Informația biologică conținută în complexul hormon-receptor este transmisă intracelular prin semnale intracelulare, așa-zișii mesageri secunzi (mesageri II). Conceptul existenței sistemului de mesageri secunzi, care a revoluționat înțelegerea mecanismelor de control celular, a fost emis de Sutherland după descoperirea cAMP, în 1957 (Sutherland și Rall, 1958). Principalii mediatori intracelulari ai acțiunii mesagerilor primari sunt: ionii de Ca^{2+}, nucleotidele ciclice (cAMP și cGMP), derivații de fosfatidilinozitol membranar (IP_3 și DAG). În afara acestor trei clase, mai există numeroși candidați pentru funcția de mesager II (derivații de acid arahidonic, NO, transmetilările, unele fluxuri ionice de K^+ etc.).

a) **Mecanismul general de acțiune al mesagerilor secunzi.** Odată formați în mediul intracelular, mesagerii II se cuplează cu receptori specifici intracelulari, declanșând reacții de activare prin transconformare a unor proteine intracelulare. Aceste reacții pot fi: (1) *imediate*, de ordinul milisecundelor, cum ar fi, de exemplu, în cazul Ca^{2+}, cuplarea cu troponina C (TnC) din care rezultă activarea ATPazei acto-miozinice și declanșarea mecanismului glisant al contracției musculare; (2) *lente*, de ordinul secundelor-minutelor, care asigură o amplificare considerabilă a răspunsului și, în esență, constau din cuplarea activatoare cu protein kinaze (PK) intracelulare și declanșarea unor reacții de fosforilare a proteinelor specifice care asigură răspunsul celular.

b) **Ionii de Ca^{2+} în calitate de mesageri II.** În condiții de repaus celular, concentrația Ca^{2+} liber citoplasmatic $[Ca^{2+}]_i$ este menținută la valori sub 10^{-7} mol/l. Această concentrație redusă este rezultatul echilibrului ce se stabilește între influxul de Ca^{2+} și efluxul său. Influxurile de Ca^{2+} pot proveni fie din exteriorul celulei, fie din depozitele intracelulare de Ca^{2+} legat. Influxurile de Ca^{2+} din exterior se realizează prin canalele de Ca^{2+} de tip I_L (L=*leak*), voltaj-dependente și dihidropiridin-modulate, I_{SA}, activate mecanic *(stretch activated)*, voltaj-dependente și receptor-operate fie direct, prin mesageri I, fie prin proteine G din complexul receptor sau de alți mesageri secunzi (cAMP, cGMP, IP_4). Influxul de Ca^{2+} liber poate proveni și din depozitele intracelulare reprezentate de mitocondrii sau de reticulul endo(sarco)plasmatic. Și aceste efluxuri pot fi receptor-operate (IP_3) sau voltaj-dependente (reticulul sarcoplasmatic). Tendințele de creștere a concentrației de Ca^{2+} liber citoplasmatic prin mecanismele enumerate sunt compensate în repaus de efluxuri echivalente realizate fie spre exterior (pompa ATPazică de Ca^{2+} receptor-operată și modulată de alți mesageri II și sistemul antiport 2—3 Na^+/1 Ca^{2+}, menționat anterior), fie spre depozite (recaptare prin ATPaze de Ca^{2+}).

Activarea celulară fie prin apariția potențialelor de acțiune (PA), fie sub acțiunea cuplării unui mesager I cu receptori specifici stimulează semnificativ influxul și mobilizarea Ca^{2+} din depozite. Când această creștere depășește valoarea prag de 10^{-5} mol/l, apare răspunsul celular

declanşat de Ca^{2+}, în calitate de mesager II. În funcţie de receptorii utilizaţi şi de calea urmată, răspunsurile la Ca^{2+} acoperă o plajă extraordinar de largă de răspunsuri celulare.

Cuplarea cu TnC, declanşând activitatea unor acto-miozin kinaze, este comutatorul molecular al contracţiei musculare. Un alt receptor intracelular de Ca^{2+}, de o covârşitoare importanţă funcţională, este *calmodulina*. Această proteină ubicuitară, descoperită în urmă cu două decenii de Cheung şi colab., poate deveni activă prin cuplarea cu 1—4 ioni de Ca^{2+}. Gradul de ocupare determină acţiunea specifică a proteinei, a cărei structură este similară cu cea a TnC. În funcţie de alterarea conformaţională rezultată în urma cuplării cu Ca^{2+}, această proteină reglatoare poate modifica activitatea a numeroase enzime celulare, cum ar fi ciclic nucleotid fosfodiesteraza (care degradează cAMP şi cGMP), guanilat ciclaza (formatoare de cGMP), adenilat ciclaza (formatoare de cAMP), fosfolipaza A_2 (PLA_2) şi categoria largă a protein kinazelor Ca^{2+}-calmodulin-dependente (Ca^{2+}-CaMPK) prezentate în tabelul alăturat (tabelul X).

TABELUL X

Familia protein kinazelor Ca^{2+}-calmodulin-dependente şi acţiunile implicate (modificat după Berne şi Levy, 1992)

Enzima	*Substrat*	*Mr — Structură*	*Acţiuni*
Kinaza miozinei uşoare (MLCK)	Miozina uşoară	80—150 kDa	Contracţia muşchilor netezi
Fosforilaz kinaza	Fosforilaza	$1,3 \times 10^3$ kDa (α β γ δ)	Glicogenoliză
(Ca^{2+}-CAM)PK I	Sinapsina I (situs I) Proteina III	48 kDa	
(Ca^{2+}-CAM)PK II	Sinapsina I (situs II)	300—600 kDa (α_2, β_2)	Eliberarea sinaptică a neuromediatorilor
	Glicogen sintaza		Glicogenogeneză
	MAP-2 Tirozina		Creşterea dezasamblării microtubulilor
(Ca^{2+}-CAM)PK III	Factorul de elongare 2	140 kDa	Sinteză de proteine

Este de subliniat faptul că, prin efectele de activare a altor mesageri II, complexul Ca^{2+}-CaM creează posibilitatea interacţiunii modulatoare a două sau mai multe linii de semnalizare intracelulare receptor-

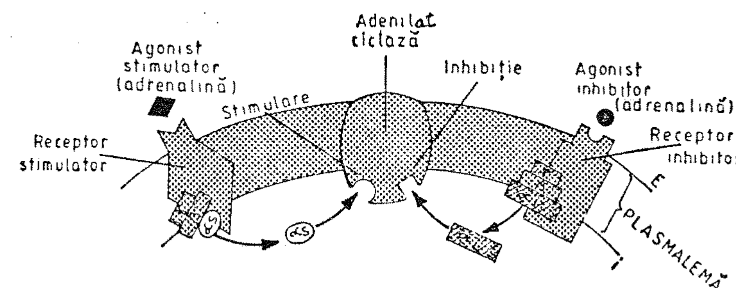


Fig. 39. Activarea şi inhibarea adenilat ciclazei prin proteinele traductoare G (modificat după Berne şi Levy, 1992).

activate, cu consecinţe adesea surprinzătoare asupra răspunsului totalizator final („*receptor cross-talk*").

c) **Nucleotidele ciclice (cAMP şi cGMP).** Apar în situaţiile în care receptorul specific activat de mesagerul primar este cuplat printr-o subunitate traductoare (proteina G) de un efector enzimatic capabil să catalizeze formarea de cAMP din ATP (adenilat ciclaza) şi, respectiv, de cGMP din GTP (guanilat ciclaza). Variaţiile de concentraţie ale cAMP, rezultate prin cuplarea adenilat ciclazei cu subunitatea traductoare activatoare (G-alfa s) sau inhibitoare (G-alfa i) (fig. 39), îşi exercită efectele prin intermediul unor protein kinaze specifice (protein kinazele A cAMP-dependente — PKA). PKA este formată din patru subunităţi: două subunităţi reglatoare şi două subunităţi catalitice. Dacă subunităţile catalitice sunt de obicei aceleaşi în diferite tipuri celulare, subunităţile reglatoare diferă adesea considerabil. Prezenţa subunităţii inhibă activitatea enzimatică a complexului. La concentraţii micromolare de cAMP, fiecare subunitate reglatoare leagă două molecule de mesager II (cAMP), modificându-şi configuraţia şi pierzându-şi afinitatea pentru subunitatea catalitică (PKA) care se desprinde, devenind activă (fig. 40). Protein kinaza (PKA) activă utilizează ATP pentru a fosforila proteinele-ţintă prin transferul gamma-fosfatului de pe ATP pe reziduuri de serină sau treonină. Ca şi în cazul altor tipuri de PK, PKA conţine un miez catalitic (cu o înaltă omologie aminoacidică pentru întreaga familie), format dintr-un lob mai mic, conţinând situsul pentru ATP, şi un al doilea lob, mai mare, conţinând situsul peptidic. În afara acestui miez, PKA mai conţine domenii reglatoare care diferenţiază diversele tipuri şi subtipuri. Acţiunea cAMP este încheiată prin degradarea sa în 5'-AMP sub acţiunea fosfodiesterazelor (PDE) prezente în sistem. Concentraţiile de 3',5'-cAMP intracelular pot fi reglate şi prin modificarea acestei activităţi enzimatice. De exemplu, metilxantinele exercită efecte utile terapeutic prin acumulările de cAMP rezultate ca urmare a blocării PDE.

Creşterile concentraţiei celulare de cGMP în celule stimulate de alţi mesageri primari (ocitocină, hormonul atrial natriuretic, agenţi colinergici muscarinici etc.) sunt urmarea intrării în acţiune a unui sistem

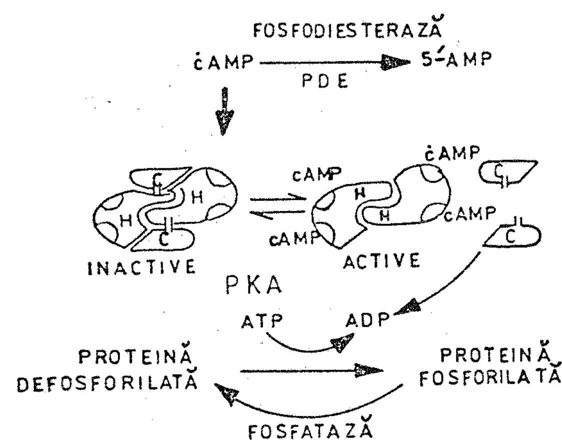
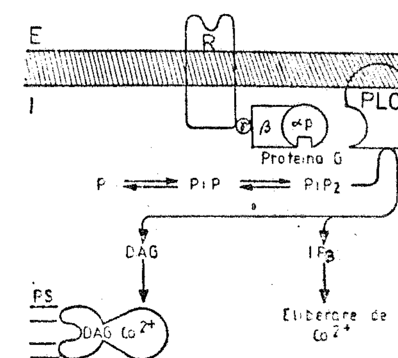


Fig. 40. Mecanismele de acţiune ale cAMP.

metabolic similar, format din guanilat ciclază (GC), protein kinaze cGMP-dependente (PKG) şi fosfodiesteraze. În funcţionarea şi caracteristicile acestui sistem există încă zone neclare. De exemplu, guanilat ciclaza există în două forme: una solubilă intracitoplasmatică (prima cunoscută) şi a doua particulată (fixată pe membrane). Activarea acestor enzime pare a se realiza în unele cazuri prin acumularea de peroxizi rezultaţi din degradarea avansată a unor fosfolipide membranare în urma interacţiunii H.R.

d) **Derivaţii de fosfatidilinozitol (PI) membranar.** Numeroşi hormoni transmit celulelor informaţia conţinută prin intermediul unor receptori care reglează ciclul PI. Şi în acest caz, ca şi în cazul AC, hormonul cuplat cu receptorul specific îşi exercită acţiunea printr-o enzimă-cheie, fosfolipaza C (PLC) membranară. PLC este activată de H.R prin intermediul unor proteine G traductoare (Gp) şi are ca substrat fosfatidilinozitol 4,5-fosfatul (PIP_2), rezultat din fosforilarea succesivă a PI membranar prin stadiul intermediar de fosfatidilinozitol 4 fosfat (PIP). Acţionând asupra PIP_2, PLC activat determină formarea a doi mesageri II: inozitol 1,4,5-trifosfatul (IP_3) şi diacilglicerolul (DAG). IP_3 determină mobilizarea Ca^{2+} din depozite, fixându-se pe receptori specifici din structura canalelor de Ca^{2+} ale membranelor RE (şi sarcoplasmatic), pe care le deschide. La această creştere a concentraţiei Ca^{2+} contribuie şi acţiunea activatoare a IP_3 asupra influxului canalicular de Ca^{2+} transplasmalemal. Această ultimă acţiune ar putea fi exercitată eventual prin intermediul unui metabolit fosforilat al IP_3: inozitol tetrakifosfatul (IP_4). Metabolizarea ulterioară implică procese de fosforilare cu eliberare de inozitol, care reintră în structura membranei pentru a reface PI. Al doilea mesager secund rezultat din acţiunea PLC hormon-activate este diacilglicerolul (DAG), care activează o protein kinază specifică: protein kinaza C (PKC). Cea mai bine cunoscută cale de activare a PKC ar fi următoarea:

Fig. 41. Producerea şi acţiunea a doi mesageri secunzi: DAG şi IP_3. DAG activează PKC prin coordonare cu Ca^{2+} şi fosfatidil serina (PS) care ancorează enzima activată de membrană. IP_3 determină eliberarea de Ca^{2+} din stocuri (modificat după Best-Taylor, 1992).



în celula nestimulată, PKC se află în stare inactivă în citoplasmă. Creşterea concentraţiei Ca^{2+} (prin IP_3 sau alte semnale: *„cross talk"*) determină ancorarea enzimei de fosfatidil serină membranară, făcând-o accesibilă DAG, care o activează (fig. 41).

Deşi nu se cunosc decât parţial proteinele ce constituie substratul PKC, rămâne cert faptul că enzima îndeplineşte roluri vitale. Unii agenţi lipofili inductori ai creşterii tumorale (mai ales forbol esterii) îşi exercită acţiunea primară prin activarea prelungită a PKC, care stimulează diviziunea celulară şi transformarea celulelor normale cu creştere controlată în celule tumorale cu creştere haotică. S-au descris până în prezent şapte subtipuri de PKC cu structuri diferite (fig. 42).

Datele existente pun în evidenţă existenţa unor subtipuri de PKC legate de membrană care nu necesită intervenţia Ca^{2+}. Alte subtipuri pot fi activate de acidul arahidonic şi de către lizofosfolipide. Este posibil, prin urmare, ca activarea PKC să nu se realizeze numai prin intermediul activării receptor-dependente a PLC, ci şi prin intermediul fosfolipazei A_2 receptor-activate, care stă şi la originea formării de produşi activi lipidici (prostaglandine, leucotriene, prostacicline etc.), ce

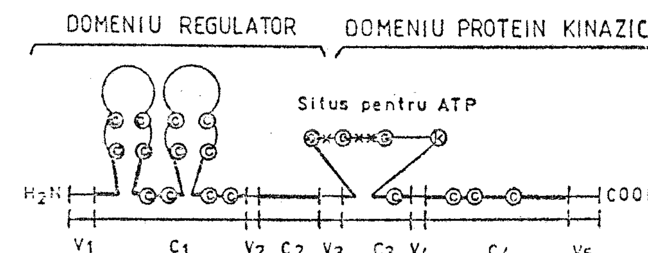


Fig. 42. Structura generală a protein kinazelor C (C_1—C_4, domenii conservate; V_1—V_5, segmente variabile). Domeniul regulator conţine două zone digitiforme care pot lega Zn.

ar putea astfel avea şi rol de mesageri secunzi în activarea PKC, a PKG (vezi mai sus) şi, eventual, a altor sisteme de control celular. Sfingozina din structura sfingomielinei şi a unor glicosfingolipide ar putea, în calitate de inhibitor natural al PKC, să completeze un sistem dual de control al acesteia.

e) **Tirozin kinazele.** Deja menţionate, reprezintă o cale de modulare a proceselor celulare ce constituie obiectul unei preocupări susţinute în ultimii ani. Enzimele acestei categorii sunt cuplate direct cu receptori variaţi, care constituie superfamilia receptorilor tirozin kinazici grupaţi în patru subclase cunoscute (vezi şi fig. 34). Subclasele I şi II au un domeniu extracelular bogat în resturi cisteinice repetate, în timp ce subclasele III şi IV prezintă în acelaşi domeniu o structură de tip imunoglobulinic (bucle). Dimerizarea prezentă în subclasa II reprezentată de receptorii la insulină măreşte afinitatea şi activitatea tirozin kinazei. Legarea mesagerului primar determină o modificare conformaţională a ambilor monomeri, care activează tirozin kinaza din domeniul intracelular. Această activitate poate fosforila resturile tirozinice din structura întregului complex (autofosforilare). Aceste resturi-substrat sunt de obicei localizate în regiunea de inserţie a enzimei (clasele III şi IV) sau în extremitatea carboxiterminală. Autofosforilarea măreşte activitatea tirozin kinazei, pentru că elimină elementul de competiţie al acestora cu grupările tirozinice din structura proteinelor-ţintă. Dimpotrivă, fosforilarea altor aminoacizi din structura receptoare (serina sau treonina) sub acţiunea altor protein kinaze (PKC) poate diminua activitatea tirozin kinazei. Receptorii conţinând activitate tirozin kinazică pot, în momentul activării, să declanşeze numeroase activităţi celulare (influx de Ca^{2+}, activarea antiportului Na^{+}/H^{+}, stimularea transportului de glucide şi aminoacizi, stimularea PLC şi a degradării PI membranar). Ieşirea de sub control a tirozin kinazelor joacă un rol central în transformarea tumorală a celulelor. În anumite tipuri de celule, mutaţiile la nivelul receptorilor pot activa necontrolat tirozin kinazele, chiar în absenţa factorilor de creştere. Alte celule tumorale secretă un factor de creştere şi supraexprimă receptorul specific cu activităţi anormal crescute ale tirozin kinazei.

2.3.5.4. Terminarea acţiunii mesagerilor secunzi — protein fosfatazele

Informaţia transmisă celulei prin mesager suferă o amplificare succesivă la nivelul treptelor enzimatice ale liniei de semnalizare activate prin formarea complexului H.R. O primă amplificare importantă este localizată la nivelul efectorului enzimatic, prin care semnalul transportat de mesagerul primar este exprimat prin formarea unui număr considerabil de molecule de mesageri secunzi intracelulari. A doua amplificare se realizează prin activarea protein kinazelor care fosforilează o cantitate de proteine celulare, realizând masa critică pentru declanşarea unui răspuns celular multiplu şi eficient. Oprirea acestui răspuns, pentru a face celula aptă să răspundă altui mesaj, se realizează prin

fosfoliza indusă de protein fosfatazele specifice. Aceste sisteme enzimatice, care reprezintă cel de al doilea braţ al balanţei echilibrului celular, au focalizat eforturi de cercetare deosebite în ultimii ani. S-au descris, în paralel cu protein kinazele cunoscute, două sisteme de protein fosfataze (PP): serin-treonin protein fosfatazele şi tirozin fosfatazele.

a) *Serin-treonin protein fosfatazele* reprezintă o familie largă de molecule legate structural, ce pot fi clasificate în două tipuri principale (PP-1 şi PP-2), în funcţie de subunitatea fosforilaz kinazei pe care o defosforilează. PP-1 acţionează preferenţial pe subunitatea beta, iar PP-2 defosforilează subunitatea alfa. PP-2 a fost subclasificată în PP-2A, -B şi -C în funcţie de cation-dependenţa lor absolută. PP-2A nu necesită cationi pentru activare, în timp ce PP-2B necesită în mod absolut Ca^{2+}-CaM, iar PP-2C nu poate fi activată decât în prezenţa Mg^{2+}. PP-1 citosolic este relativ inactiv dar, legându-se prin structuri peptidice de recunoaştere de incluziunile de glicogen, reticulul sarcoplasmatic şi miofibrile, poate fi activat, manifestând o specificitate deosebită în procese legate de aceste structuri. PP-2 sunt active în citosol.

Activitatea PP-1 este reglată de două proteine inhibitoare endogene (I-1 şi I-2). I-1 devine eficace abia după fosforilarea sa de către PKA (un alt fenomen de „*cross-talk*"). Acest inhibitor, odată activat, leagă PP-1, desprinzându-l de pe structurile pe care este fixat. Odată trecut în citosol, PP-1 devine inactiv.

b) *Protein-tirozin fosfatazele* (PTP), mai puţin cunoscute, nu sunt structural omoloage cu PP-1 şi -2 (spre deosebire de PK, care au un precursor comun şi omologie avansată). În timp ce unele PTPaze de dimensiuni mici sunt citosolice (PTPaza-18 şi PTPaza limfocitelor T), altele sunt proteine membranare mari, integrale, cu o structură ce sugerează existenţa unor receptori extracelulari cu liganzi încă neidentificaţi. Este cazul PTPazei CD45 (antigen leucocitar comun, implicat în procesele imunităţii celulare) sau al PTPLAR (proteina legată de antigenul leucocitar comun), care are o structură asemănătoare cu N-CAM (molecula de adeziune a celulelor neurale), importantă în dezvoltarea sistemului nervos.

3. PROPRIETĂȚILE FUNDAMENTALE ALE MATERIEI VII

3.1. EXCITABILITATEA

Organismele vii prezintă trei proprietăți fundamentale: excitabilitatea, metabolismul și reproducerea. Dacă metabolismul și reproducerea sunt, în general, atributul altor ramuri ale științelor fundamentale, excitabilitatea este domeniul exclusiv al științelor fiziologice.

Excitabilitatea este proprietatea materiei vii de a reacționa prin manifestări specifice (contracție, secreție, elaborarea influxului nervos etc.) la acțiunea unor stimuli (variații energetice calitativ-cantitative) din mediul ambiant.

Această proprietate, comună tuturor structurilor vii, este esențială și complet dezvoltată în cazul celulelor nervoase și musculare.

Starea de repaus celular este caracterizată prin stabilirea unui echilibru metabolic trădat, în ultimă instanță, de echilibrul de încărcare electrică a celor două fețe membranare. Variații energetice exterioare (uneori și interne), acționând asupra celulei vii, determină perturbarea echilibrului respectiv, declanșând astfel un lanț de procese fizico-chimice intracitoplasmatice, a căror consecință este răspunsul specific celular, starea de excitabilitate.

Orice agent din mediul ambiant capabil să determine reacție de răspuns din partea unei structuri vii poartă numele de *excitant*.

În funcție de caracteristicile lor, excitanții se clasifică în excitanți generali și excitanți specifici. Excitanții generali sunt reprezentați de orice variație energetică capabilă să determine răspuns din partea celulelor vii, indiferent de particularitățile lor morfo-funcționale. Din această categorie fac parte excitanții artificiali care, în funcție de natura lor, pot fi: *fizici* (mecanici, termici, electrici, radiații etc.) sau *chimici* (acizi, baze, săruri etc.). În laborator se utilizează ca excitant curentul electric, întrucât prezintă o serie de avantaje: produce modificări reversibile, așa încât poate fi repetat cu ușurință; poate fi aplicat o anumită durată, dar, în același timp, se poate stabili exact momentul aplicării. Un exemplu de excitant fiziologic specific este influxul nervos pentru fibra musculară.

Dacă excitabilitatea unei celule este în funcție de intensitatea proceselor metabolice intracitoplasmatice, materializarea ei reclamă o serie

de condiţii şi din partea stimulului, cunoscute sub numele de legile generale ale excitabilităţii:

a) apariţia reacţiei de răspuns din partea unui ţesut viu, la stimulare, se produce numai în cazul în care excitantul are o anumită intensitate — intensitatea prag sau liminară;

b) stimularea subliminară produce modificări membranare locale care pot genera starea de excitaţie în cazul în care se repetă la scurte intervale de timp;

c) creşterea intensităţii stimulului este urmată în cadrul anumitor structuri de o amplificare proporţională a reacţiei de răspuns, până la o manifestare maximă — reacţie maximală. După acest moment, oricât ar creşte intensitatea excitantului, reacţia de răspuns nu se mai modifică;

d) răspunsul celular apare după un anumit interval de timp din momentul acţiunii excitantului. Acest interval poartă numele de perioadă de latenţă sau timp de latenţă şi este necesar producerii modificărilor fizico-chimice intracitoplasmatice capabile să traducă stimulul în reacţie de răspuns;

e) excitantul trebuie să acţioneze cu o anumită bruscheţe şi să persiste o durată minimă de timp pentru a produce stimularea celulei;

f) procesul de stimulare produce modificări de excitabilitate în structura vie, aşa încât aceasta se va comporta diferit în condiţiile unui nou impact cu variaţii energetice din mediul înconjurător.

Manifestările primare ale acţiunii oricărui agent excitant sunt localizate la nivelul interfeţei celulă-mediu, adică la nivelul membranei celulare. Orice modificare indusă la nivelul membranei celulare determină modificări de permeabilitate, urmate de schimburi ionice ce alterează repartiţia sarcinilor electrice între mediul extra- şi cel intracelular. În acest mod, membrana iese din starea de echilibru caracteristică repausului şi devine sediul unor modificări de potenţial electrochimic caracteristice stării de activitate. În funcţie de intensitatea şi capacitatea de propagare a acestor modificări, se pot deosebi două categorii de membrane celulare:

Membranele zise „inexcitabile“, în care modificările de permeabilitate, fluxurile ionice sunt reduse ca amplitudine şi nu se propagă (de exemplu, membrana celulelor hepatice, conjunctive, osoase etc.). În astfel de membrane nu apar potenţiale de acţiune, deşi modificările de permeabilitate ionică continuă să fie principala modalitate de declanşare a răspunsului celular specific.

Membranele excitabile propriu-zise, în care modificările de permeabilitate ionică determină variaţii importante de potenţial electro-chimic, ce se pot propaga sub denumirea de potenţiale de acţiune. În cazul acestor membrane (din neuroni şi fibrele musculare), expresia cea mai evidentă şi simplu de urmărit a excitării este manifestarea electrică. În studiul şi înţelegerea funcţiei acestor ţesuturi, tehnicile electro-fiziologice ocupă un loc de prim ordin (fig. 43).

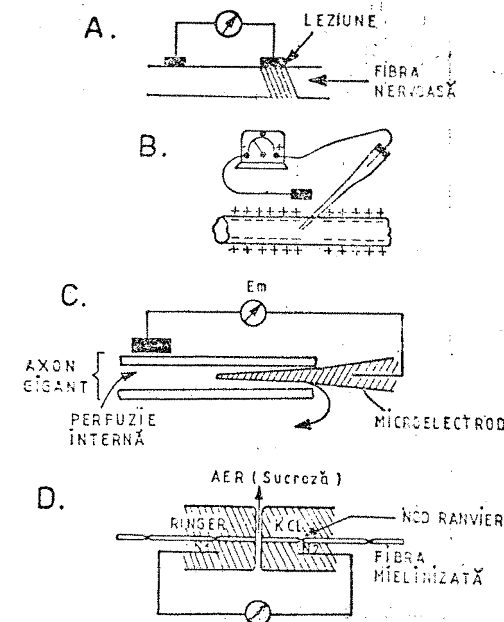


Fig. 43. Unele metode electro-fiziologice de investigare a excitabilităţii ţesuturilor. *A:* Înregistrarea potenţialului de scurt-circuitare. *B:* Tehnica înregistrării cu microelectrozi intracelulari. *C:* Înregistrarea potenţialului de membrană în axoni giganţi. *D:* Principiul înregistrării extracelulare prin tehnica întreruperii cu sucroză sau aer — *sucrose-gap; air-gap.*

3.1.1. BAZELE ELECTRO-CHIMICE ALE EXCITABILITĂŢII NEURONALE

Particularităţile structurale şi metabolice ale neuronului şi prelungirilor sale sunt subordonate funcţiei sale fundamentale de a prelua şi transmite mesaje, asigurând reacţia adaptativă integrată a organismului la condiţiile mediului înconjurător. Datorită acestui fapt, se consideră că excitabilitatea şi conductibilitatea sunt principalele caracteristici funcţionale neuronale. Ambele sunt, în esenţă, proprietăţi şi moduri de răspuns ale membranei celulare neuronale, care răspunde prin modificări de permeabilitate şi fenomene electro-chimice la stimulii din mediu.

3.1.1.1 Originea potenţialului de repaus

Bernstein (1902) şi Nernst (1908) sunt cei care au emis ipoteza că potenţialul de repaus al membranei rezultă din fenomenele electro-chimice ce asigură starea de echilibru ionic la nivelul acestei formaţiuni cu permeabilitate selectivă. Cu alte cuvinte, potenţialul de repaus al membranei este generat de diferenţele de concentraţie ionică dintre cele două medii, intra- şi extracelular, în condiţiile în care fluxul net al ionilor ce traversează membrana în ambele sensuri este egal cu zero, realizându-se starea de echilibru.

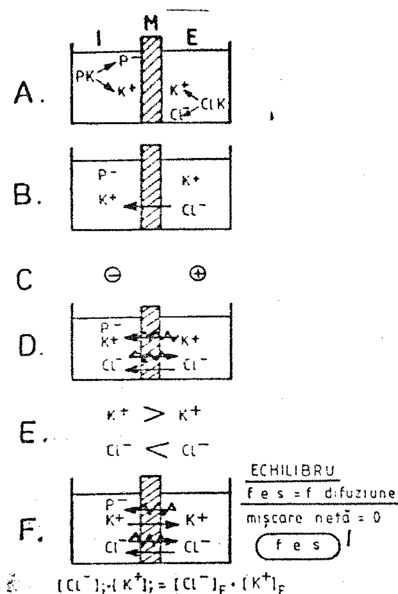


Fig. 44. Echilibrul Donnan. I şi E, două soluții separate printr-o membrană semipermeabilă (M). P, anion impermeant. Cl^- şi K^+, anioni şi respectiv cationi permeanţi. *A:* starea iniţială. *B:* Cl^- traversează prin gradient de concentraţie. *C:* se realizează o diferenţă de încărcare electrică. *D:* forţa electrostatică determină fluxul de sens contrar al K^+ şi Cl^-. *E:* apar diferenţe de concentraţie. *F:* apare starea de echilibru (Donnan) când fluxul net de substanţe difuzibile este nul. Între cele două compartimente există diferenţe de concentraţie şi încărcare electrică, ce se anulează reciproc.

Se ştie că repartiţia ionilor între două compartimente separate de o membrană selectiv permeabilă este dictată de forţele de difuziune şi cele electrostatice. Când forţele de difuziune tind să egaleze forţele electrostatice opuse ca sens, se ajunge la o stare de echilibru, cunoscută şi sub numele de echilibru Donnan. În condiţiile echilibrului, cele două fluxuri de ioni, cel generat de forţele de difuziune şi cel generat de forţele electrostatice, sunt egale şi de sens contrar, mişcarea netă o ionilor fiind egală cu zero (fig. 44).

Starea de echilibru menţionată poate fi exprimată prin *legea Nernst,* ce permite aflarea diferenţei de potenţial generate de repartiţia la echilibru a unei specii ionice date ($I^{+/-}$).

Forţele electrostatice sunt reprezentate de lucrul mecanic ce trebuie depus pentru traversarea membranei de către ionul respectiv împotriva diferenţei de potenţial existente.

$$W = Z \times E \times F \quad (1)$$

în care W este lucrul mecanic; Z=valenţa ionului; E=diferenţa de potenţial şi F=sarcina (96 000 coulombi).

În mod similar, *forţele de difuziune* pot fi exprimate prin lucrul mecanic ce trebuie depus pentru traversarea membranei de către acelaşi ion împotriva diferenţei de concentraţie:

$$W = R \times T \times \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (2)$$

în care R este constanta universală a gazelor; T=temperatura absolută; $\log_e$=logaritmul natural; $(I^{+/-})_i$ şi $(I^{+/-})_e$=concentraţia ionului în mediul intra- şi, respectiv, extracelular.

La echilibru, când cele două forţe sunt egale:

$$Z \times E \times F = R \times T \times \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (3)$$

de unde:

$$E \times I^{+/-} = \frac{RT}{ZF} \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (4)$$

Relaţia (4) este cunoscută şi sub denumirea de *legea lui Nernst* şi arată că repartiţia la echilibru a unui ion pe cele două feţe ale membranei celulare determină un potenţial de repaus. Deoarece la 37° şi în cazul ionilor monovalenţi:

$$\frac{RT}{ZF} = 61 \quad (5)$$

rezultă că valoarea acestui potenţial depinde de diferenţa de concentraţie ionică între cele două medii, astfel încât, trecând de la $\log_e$ la $\log_{10}$:

$$E = 61 \log \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (6)$$

Referindu-se la o singură specie ionică, ecuaţia Nernst furnizează valori pentru diferenţa de potenţial realizată de un ion (potenţialul de echilibru). Generalizând această ecuaţie, Goldman-Hodgkin şi Katz au arătat că potenţialul de repaus transmembranar poate fi considerat ca fiind suma potenţialelor de echilibru pentru principalele specii ionice aflate în mediul extra- şi respectiv intracelular (Na^+, K^+, Cl^-), în funcţie de permeabilitatea membranei pentru fiecare tip de ion:

$$E_m = \frac{RT}{F} \log \frac{P_K(K^+)_e + P_{Na}(Na^+)_e + P_{Cl}(Cl^-)_i}{P_K(K^+)_i + P_{Na}(Na^+)_i + P_{Cl}(Cl^-)_e} \quad (7)$$

Ecuaţia Goldman-Hodgkin-Katz

în care E_m este potenţialul transmembranar, P_K, P_{Na} şi P_{Cl} reprezintă permeabilităţile membranei pentru ionii în cauză, iar restul simbolurilor au semnificaţiile deja expuse.

Utilizând relaţiile de mai sus şi cunoscând concentraţiile ionice, s-au putut calcula potenţialele de echilibru pentru fiecare specie ionică. Rezultatele sunt prezentate în tabelul XI.

Se poate observa că doar în cazul clorului şi, mai ales, al potasiului potenţialele de echilibru sunt apropiate de valorile măsurate cu microelectrozi ale potenţialului transmembranar (E_m). Potenţialul de echilibru al sodiului este de sens contrar.

Din cele de mai sus (vezi ecuaţia Goldman), rezultă că participarea unui ion la geneza potenţialului transmembranar (E_m) depinde nu numai

TABELUL XI

Concentrațiile ionice și potențialele de echilibru membranar

Specia ionică	Concentrație (mM/l)		Potențialul de echilibru E_i (mV)
	Intracelular	Extracelular	
Clor	4	120	—70
Potasiu	145	4	—90
Sodiu	12	145	+60 mV

de repartiția sa, ci și de permeabilitatea membranară de care beneficiază. Cu cât permeabilitatea este mai redusă, cu atât participarea sa la geneza potențialului transmembranar scade, iar potențialul său de echilibru are valori mai reduse. De aici concluzia că, în condiții de repaus, permeabilitatea membranei față de Na^+ este practic nulă, în timp ce permeabilitatea față de K^+ și Cl^- atinge valori foarte mari.

Faptul că interiorul celulei conține anioni mari, nepermeanți, ce atrag și fixează K^+, a dus la concluzia că în geneza potențialului transmembranar de repaus repartiția K^+ este fenomenul primar, în timp ce repartiția Cl^- este un fenomen secundar, determinat de polarizarea prealabilă a membranei. Astfel se explică de ce potențialele măsurate sunt mai apropiate de valorile de echilibru calculate pentru K^+.

Impermeabilitatea de repaus a membranelor excitabile la ionii de Na^+ a primit numeroase explicații, ce pot fi rezumate după cum urmează:

— ionii de Na^+ cu hidrofilie accentuată au un diametru mai mare decât cei de K^+, ceea ce le reduce mult posibilitatea de permeație prin „porii" membranei;

— numărul canalelor specifice pentru Na^+ la nivelul membranei în repaus este mult mai mic decât cel al canalelor specifice pentru K^+;

— zonele prin care Na^+ poate traversa membrana sunt blocate în repaus de barierele de permeabilitate ce se deschid în momentul stimulării (vezi mai sus);

— fluxul transmembranar de Na^+ există și în repaus (deși de 20—25 de ori mai redus decât cel pentru K^+). Acest flux poate fi total contracarat de pompa de Na^+/K^+, care asigură evacuarea permanentă a ionilor de Na^+ pe măsură ce pătrund în interiorul celulei.

Asigurând anularea influxului de Na^+ se poate considera că pompa de Na^+/K^+ joacă un rol de factor electrogen, contribuind la menținerea potențialului de membrană la valorile de repaus.

Concluzii. Rezumând datele expuse cu privire la originea potențialului de repaus transmembranar, se poate afirma că acest potențial este generat de inegalitatea de concentrație ionică dintre mediul intracelular și cel extracelular, fiind un fenomen electro-chimic de membrană. Această inegalitate de concentrație este menținută prin:

— *factori pasivi* (permeabilitate selectivă, echilibrul Donnan);

— *factori activi* (transportul activ de Na^+/K^+).

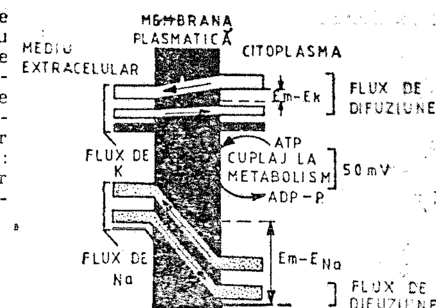


Fig. 45. Schema sintetică a fluxurilor de difuziune și de transport activ de sodiu și potasiu, prin membrană, la starea de echilibru. Pe verticală: diferența de potențial electro-chimic creată de trecerile pasive și active transmembranare ale ionilor. Pe orizontală: direcțiile fluxurilor ionice. Punctat: mișcările active. În alb: fluxurile de difuziune. Lărgimea zonelor este proporțională cu intensitatea fluxurilor.

Acțiunea acestor factori este rezumată în figura alăturată, ce prezintă fluxurile transmembranare active și pasive, precum și consecința lor electro-chimică (fig. 45).

3.1.1.2. Parametrii excitabilității

Pragul de excitație: aplicarea unui stimul slab nu determină apariția potențialului de acțiune, ci doar a unui răspuns local ce se manifestă ca o depolarizare limitată la o porțiune a membranei. Pe măsură ce intensitatea stimulului crește, depolarizarea se accentuează. Abia în momentul în care stimulul determină depolarizarea cu valori de 10—15 mV apare potențialul de acțiune, ce se propagă neschimbat (nedecremențial), cu viteză finită de-a lungul membranei nervoase. Orice creștere ulterioară a stimulului nu determină creșteri ale răspunsului (legea „tot sau nimic"). Intensitatea stimulării ce determină depolarizarea locală a membranei până la valori la care se declanșează potențialul de acțiune poartă numele de prag de excitație (fig. 46).

După intensitatea lor, stimulii se împart în subliminari, liminari (prag) și supraliminari.

Relația intensitate-durată (reobază, cronaxie): valoarea pragului de excitație variază în funcție de tipul și starea structurii nervoase. Determinarea sa este necesară în vederea stabilirii excitabilității și se poate realiza în condițiile stimulării electrice cu stimuli rectangulari, caracterizați prin amplitudine (măsurată în mV sau mAmp) și durată.

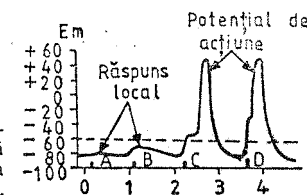


Fig. 46. Pragul de excitație și declanșarea potențialului de acțiune. Stimulii subliminari declanșează depolarizări locale progresiv crescânde. Depășirea pragului determină lansarea potențialului de acțiune.

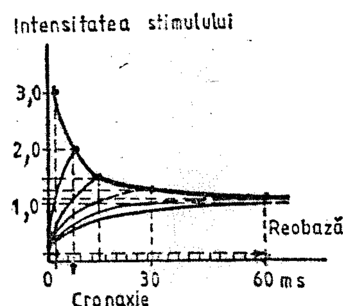


Fig. 47. Curba intensitate—durată a stimulului prag. Cu cât stimulul este mai intens, cu atât potențialul membranei atinge mai repede valoarea prag.

Cu cât intensitatea stimulului este mai mare, cu atât timpul necesar pentru atingerea pragului de excitație este mai scurt. Această relație este exprimată de hiperbola din figura alăturată (fig. 47).

Întrucât determinarea exactă a intensității prag este dificilă, având în vedere panta redusă a curbei la acest nivel, s-a propus definirea excitabilității prin durata necesară aplicării unui stimul de intensitate mare în vederea atingerii pragului de excitație. În acest mod se ating niveluri ale curbei în care panta este maximă și determinările devin precise.

Principiul metodei a fost dezvoltat de Lapicque (1903) și se bazează pe utilizarea următoarelor mărimi:

— *reobaza:* cea mai mică intensitate de curent ce produce excitație într-un timp nedefinit;

— *timp util principal:* cel mai scurt interval în care un curent de intensitatea reobazei atinge pragul de excitație;

— *cronaxia:* timpul util minim în care un curent rectangular de intensitate egală cu dublul reobazei determină excitație.

Detaliile tehnice și interpretative ale metodei vor fi dezvoltate în cadrul altor capitole. Metoda are o valoare deosebită, mai ales atunci când se urmărește determinarea excitabilității neuro-musculare pe baza apariției contracției musculare prag. Cum determinarea acestui prag este dificilă și adesea subiectivă, este lesne de înțeles de ce utilizarea cronaximetriei reprezintă o importantă posibilitate de apreciere a excitabilității sistemului.

Acțiunea polară a curentului galvanic: efectele aplicării curentului continuu la nivelul unei fibre nervoase depind de polaritatea electrodului în cauză. La nivelul catodului, printr-un mecanism similar, se vor acumula sarcini negative ce vor determina o creștere a diferenței de potențial (hiperpolarizare). Aceste modificări de polaritate ale curentului aplicat au o importanță electro-fiziologică deosebită.

Se știe că potențialul de acțiune apare ori de câte ori stimulul este capabil să depolarizeze membrana la valoarea pragului de excitație (de exemplu, de la —70 mV, la —10, —15 mV). Depolarizarea determinată de catod apropie potențialul de membrană de valoarea prag. Intensitatea stimulării necesare pentru a atinge pragul va fi, prin urmare, redusă și excitabilitatea zonei în cauză va crește. Astfel se explică de ce în cazul stimulării electrice cu curent galvanic se consideră ca electrod stimulator, la închiderea circuitului, catodul. În cazul deschiderii circuitului, datorită inversării de flux, situația se inversează.

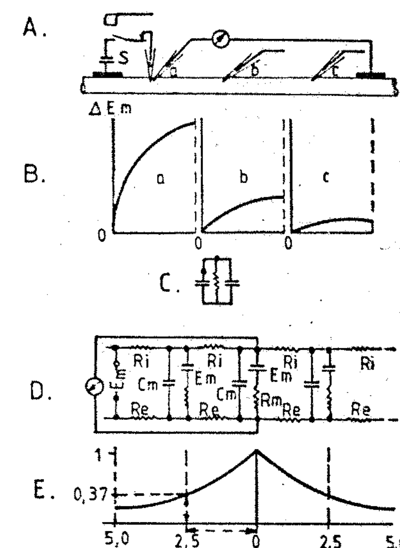


Fig. 48. Proprietățile electrice ale fibrei nervoase. *A:* Dispozitiv experimental pentru evidențierea proprietăților de cablu ale fibrei nervoase gigante. (S, dispozitiv de stimulare; a, b și c, microelectrozi de culegere a modificării de potențial; Em, modificare de potențial). *B:* Înregistrarea variației de potențial în cele trei poziții ale microelectrozilor. *C:* Circuitul elementar ce reprezintă caracterul înregistrării. *D:* Circuitul echivalent ce reproduce proprietățile de cablu ale unei fibre nervoase gigante (Ri, rezistența membranei; Re, rezistența externă; Em, potențialul de membrană; Rm, rezistența membranei; Cm, capacitatea membranei); *E,* propagarea electrotonică decremențială a curentului.

Modificările de excitabilitate ce au loc într-un nerv sau într-o fibră nervoasă traversată de un curent subliminar sunt descrise sub denumirea de *electrotonus*. La nivelul catodului, scăderea excitabilității se numește catelectrotonus, în timp ce hiperexcitabilitatea determinată de anod este cunoscută sub denumirea de anelectrotonus. Având în vedere că propagarea electrotonică a curentului subliminar se face decremențial, catelectrotonusul și anelectrotonusul scad pe măsură ce ne îndepărtăm de electrodul de stimulare (fig. 48).

Faptul că cele două fenomene nu au aspect în oglindă se explică prin proprietățile de redresor ale membranei neuronale. Rezistența acestei structuri este mult mai mică pentru curentul de „ieșire“ ce apare la nivelul catodului, decât pentru curentul de „intrare“ ce apare la nivelul anodului și în preajma sa.

Fenomenele de electrotonus și de conducere electrotonică reprezintă fenomene pasive ce rezultă din proprietățile fizice ale membranei. Cunoașterea lor este importantă în interpretarea unor situații fiziologice reale. Potențialele de acțiune sau depolarizările locale ce apar în cursul activității neuronale cunosc un anumit grad de propagare electrotonică la nivelul structurii în cauză sau al structurilor din vecinătate, determinând astfel stări de electrotonus cu modificările de excitabilitate corespunzătoare.

3.1.1.3. Răspunsul local

În cursul aplicării unor stimuli subliminari depolarizanţi (catod), în afara modificării pasive a potenţialului de membrană şi suprapunându-se acesteia, apare şi o depolarizare activă a membranei. Această depolarizare este de amplitudine redusă şi se propagă pasiv pe distanţe foarte reduse, de unde şi denumirea de *răspuns local*. Anticipând, apariţia acestui răspuns se explică prin faptul că stimulul subliminar depolarizant realizează o permeabilizare parţială a membranei pentru ionii de sodiu. Pătrunderea acestor ioni determină răspunsul local, ce se menţine un scurt interval şi după încetarea acţiunii stimulului depolarizant. Răspunsul local poate fi considerat un caz particular al potenţialului de acţiune. În ambele cazuri, mecanismul generator este permeabilizarea la sodiu a membranei, cu deosebire că, în cazul potenţialului de acţiune, permeabilizarea este totală. În tabelul XII sunt comparate caracteristicile celor două moduri de răspuns.

TABELUL XII

Caracteristicile răspunsului local comparativ cu cele ale potenţialului de acţiune

	Răspuns local	*Potenţial de acţiune*
Stimul	subliminar	supraliminar
Mecanism	permeabilizare parţială la Na+	permeabilizare totală la Na+ etc.
Propagare	locală, decrementială (electronică)	la distanţă, nedecrementială (activă)
Amplitudine şi durată	proporţională cu stimulul (răspuns gradat)	constantă la orice stimul supraliminar

Răspunsul local se caracterizează prin fenomenul de sumaţie temporală şi spaţială (fig. 49).

Aplicarea unor stimuli subliminari cu frecvenţă mare (la intervale scurte) determină, prin suprapunerea depolarizărilor succesive, răspunsul exploziv reprezentat de potenţialul de acţiune. Acelaşi efect se obţine dacă se aplică simultan stimuli subliminari în puncte foarte apropiate ale membranei (sumaţie spaţială). În ambele cazuri, făcând abstracţie de detalii ce vor fi reluate mai jos, fenomenul se explică astfel: orice stimul depolarizant determină un răspuns în măsura în care este capabil să deschidă un număr de canale de sodiu în membrana neuronală. Suprapunerea în timp sau spaţiu a deschiderii acestor canale permite atingerea momentului în care, în porţiunea stimulată, permeabilizarea este totală şi se declanşează potenţialul de acţiune.

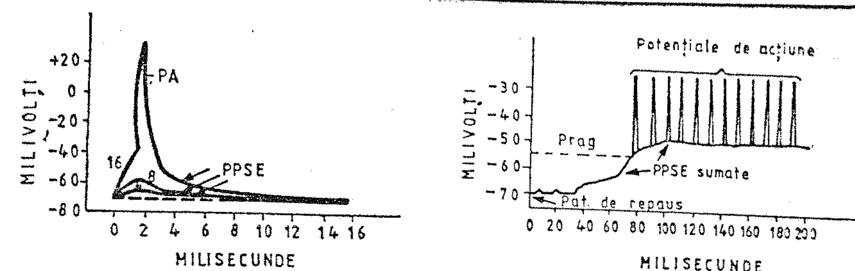


Fig. 49. A: Sumaţie spaţială — descărcarea simultană a 4 şi 8 sinapse de pe suprafaţa unui neuron determină PPSE progresiv crescânde. Sumarea descărcării simultane a 16 sinapse determină apariţia unui potenţial de acţiune. *B:* Sumaţie temporală — creşterea frecvenţei răspunsurilor locale (PPSE) determină prin sumare atingerea pragului de excitaţie şi declanşarea potenţialelor de acţiune.

3.1.1.4. Potenţialul de acţiune. Teoria ionică

Atingerea pragului de excitaţie determină declanşarea unui fenomen membranar exploziv, a cărui expresie electrică este potenţialul de acţiune. Înregistrarea detaliată, aşa cum va fi descrisă mai jos, se realizează cu microelectrozi (metodă unipolară) la nivelul structurii nervoase elementare izolate (neuron sau fibră nervoasă). O reprezentare tipică a potenţialului de acţiune înregistrat într-o fibră nervoasă este prezentată în figura de mai jos (fig. 50).

Cercetările realizate de Hodgkin, Huxley şi Katz pe axoni giganţi au dus la cunoaşterea mecanismelor ionice ce stau la baza secvenţei de fenomene electrice (teoria ionică a potenţialului de acţiune). Fenomenele s-ar desfăşura în ordine astfel:

— *perioada de latenţă:* reprezintă intervalul de timp dintre momentul stimulării şi începutul potenţialului de acţiune. Are o durată

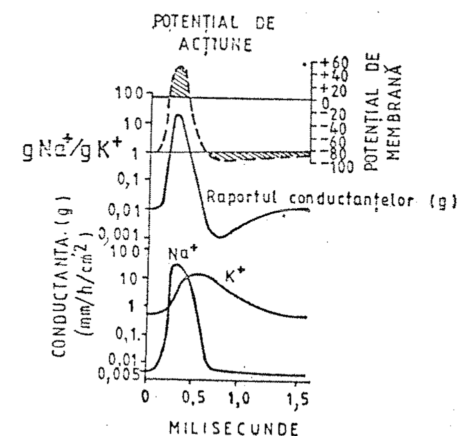


Fig. 50. Modificarea conductanţelor pentru Na+ şi K+ în cursul potenţialului de acţiune.

redusă (0,1 ms pentru majoritatea structurilor) și, în cursul său, potențialul de membrană se deplasează progresiv de la valoarea de repaus la valoarea pragului de excitație. În această perioadă, permeabilitatea membranei la ionii de Na^+ (conductanța la Na^+ exprimată în gNa^+) crește rapid de la valoarea de repaus, apropiată de 0, la valori maxime, de câteva sute de ori mai mari;

— *depolarizarea:* după perioada de latență, influxul de avalanșă a ionilor de Na^+ determină o depolarizare totală a membranei, continuată cu o trecere în zona valorilor pozitive, denumită „*overshoot*". Apare o deflexiune pozitivă, cu amplitudinea de cca 100—120 mV, ce atinge vârful în interval de aproximativ 1 ms;

— *repolarizarea rapidă:* acumularea masivă de Na^+ în interior acționează ca o frână, reducând la nivelul vârfului undei pătrunderea acestui ion. Ulterior, datorită închiderii automate a canalelor de sodiu, conductanța membranei pentru acest ion revine la valoarea de repaus. Ionii de Na^+ pătrunși rămân astfel fixați în interiorul celulei și potențialul se menține aproape de valoarea de vârf, până în momentul în care începe al doilea fenomen declanșat de excitație, și anume creșterea de 10—40 de ori a conductanței pentru K^+. Ionii de K^+, împinși de diferența de concentrație și încărcare, părăsesc celula. Acest fapt determină o revenire a potențialului spre zona valorilor negative (repolarizare). În structurile nervoase, conductanța la K^+ începe să crească la cca 1 ms după începutul potențialului de acțiune. Datorită acestui fapt, repolarizarea începe abrupt, chiar de la vârf (*spike*-potențial). În alte structuri (fibra miocardică), creșterea conductanței la K^+ începe cu o oarecare întârziere, fapt ce determină apariția unui platou de durată variabilă (vezi capitolul respectiv). Trebuie subliniat faptul că repolarizarea are loc prin ieșirea potasiului în condițiile în care raportul de concentrație ionică (Na^+/K^+) este inversat față de situația de repaus;

— *postpotențialul negativ:* reprezintă partea finală a repolarizării și se manifestă ca o întârziere a repolarizării ce devine mai lentă față de perioada inițială, rapidă. Acest postpotențial se datorează excesului de sodiu intracelular. Acest exces, menținut prin permeabilitatea scăzută față de ion, nu poate fi compensat rapid prin ieșirea K^+, a cărui conductanță a atins deja valoarea maximă, începând să revină spre normal. Acest postpotențial durează în general câteva milisecunde și reprezintă cam 5% din valoarea *spike*-potențialului. La sfârșitul acestei perioade, compensarea excesului de sodiu se realizează prin două mecanisme. Primul este reprezentat de fenomenul de difuziune ionică dinspre zona imediat adiacentă membranei spre restul citoplasmei. În acest mod se poate asigura revenirea la potențialul de repaus, chiar în absența unei evacuări a sodiului spre exterior. Având în vedere capacitatea totuși limitată de încărcare cu sodiu a citoplasmei, pomparea activă a sodiului spre exterior este al doilea mecanism, mai lent, de „reîncărcare" a membranei excitabile;

— *postpotențialul pozitiv:* revenirea la valori de repaus a potențialului transmembranar la sfârșitul postpotențialului negativ este un fenomen tranzitoriu. Activitatea pompei ionice de Na^+/K^+, în condițiile unui

exces de sodiu intracelular și ale unei pierderi a potasiului, face ca evacuarea sodiului să determine un deficit intracelular tranzitoriu de sarcini pozitive. Acest deficit determină hiperpolarizarea membranei pe o durată de 80—100 ms. Acest postpotențial pozitiv are valori în general foarte reduse (maximum 1—2% din valoarea *spike*-potențialului). Faptul că este legat de activitatea de transport activ este subliniat de coincidența sa cu creșterea consumului energetic al nervului și cu degajarea de căldură.

3.1.1.5. Modificările excitabilității în cursul potențialului de acțiune

Un stimul atinge valoarea prag atunci când determină permeabilizarea totală la sodiu a membranei excitabile. În cursul perioadei de latență, când numărul canalelor de sodiu deschise crește treptat, membrana devine mai excitabilă decât în repaus. Durata scurtă a latenței face ca acest fenomen să aibă o valoare funcțională redusă. Mult mai importantă este *perioada refractară absolută*, care coincide cu perioada ascendentă și vârful potențialului de acțiune. Canalele de sodiu fiind deschise în totalitate, structura este incapabilă să răspundă la un alt stimul supraadăugat. În perioada repolarizării rapide, când permeabilitatea la sodiu scade la normal, reapare posibilitatea stimulării membranei prin deschiderea unor canale de sodiu. Această restabilire a excitabilității are loc însă în condițiile unei ieșiri rapide a K^+, ce compensează în parte efectul depolarizant al intrării Na^+. Datorită acestui fapt, atingerea pragului de excitație se face mai greu și la intensități de stimulare mai mari. Perioada se numește *refractară relativă* (fig. 51).

În perioada postpotențialului negativ, datorită închiderii canalelor de sodiu și persistenței unei depolarizări a membranei, se realizează o stare de hiperexcitabilitate. Stimulul va atinge depolarizarea prag la intensități mai reduse. În cursul postpotențialului pozitiv, hiperpolarizarea membranei determină, din aceleași considerente, o stare de hipoexcitabilitate.

Potențialul de acțiune este un mijloc de informare privind durata și amplitudinea stimulării. Stimulii subliminari determină apariția răspunsurilor locale, care, nefiind propagate, pot juca un rol informațional doar în măsura în care realizează modificări ale excitabilității și conductibilității nervoase. Depășirea pragului de excitație determină apariția potențialului de acțiune, de durată și amplitudine invariabile, indiferent de natura, durata sau importanța stimulării. Potențialul de acțiune oferă informații doar privind apariția unui excitant supraliminar. Dacă problema naturii stimulului este rezolvată prin existența receptorilor și căilor specifice senzitivo-senzoriale, semnalarea celorlalte caractere se realizează prin codificarea lor în frecvență (fig. 52).

Depolarizarea membranei neuronale generată de un stimul determină apariția unui potențial de acțiune, care prin însăși mecanismele sale este urmat de repolarizare. Dacă stimulul se prelungește pe o durată mai mare, atunci repolarizarea membranei este tranzitorie, fiind urmată de un nou potențial de acțiune.

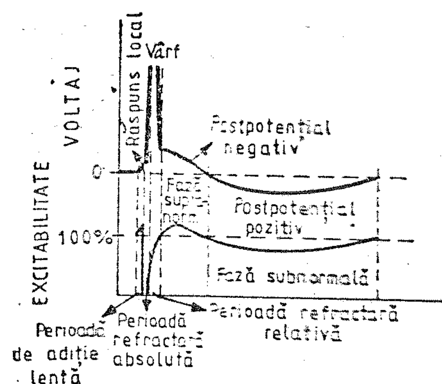


Fig. 51. Modificările excitabilității în cursul potențialului de acțiune.

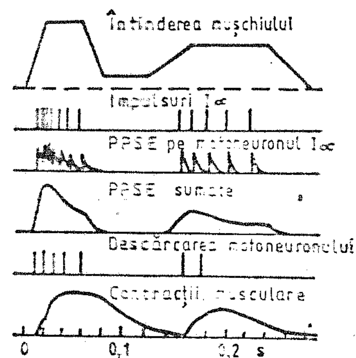


Fig. 52. Codificarea în frecvență. De sus în jos: întinderea unui mușchi determină în fibrele senzitive corespunzătoare (Ia) semnale cu frecvență proporțională. Acestea determină la nivelul alfa-motoneuronului segmentar PPSE de frecvență și amplitudine corespunzătoare, care prin sumație determină depolarizări proporționale ca amplitudine și durată. Apar, în consecință, descărcări (potențiale de acțiune) al căror număr și frecvență sunt proporționale cu stimulul inițial (întinderea mușchiului). În funcție de numărul de unități motorii stimulate și frecvența de stimulare se realizează răspunsuri motorii de amplitudine și durată adecvate.

Procesul se repetă cu o frecvență mai mare sau mai mică în funcție de intensitatea stimulării și pe toată durata sa. Prin urmare, celula nervoasă reacționează la stimulare trimițând în rețeaua neuronală trenuri (succesiuni) de potențiale de acțiune, al căror număr și frecvență transportă codificat informații asupra caracterelor stimulului. Pentru înțelegerea acestui fapt, Adrian a primit în 1932 premiul Nobel. Fenomenele de acomodare, electrotonus, precum și intervenția receptorilor și a sinapselor contribuie, prin modularea frecvenței, la îmbogățirea conținutului mesajului nervos.

3.1.1.6. Acomodarea și panta limită

În măsurarea excitabilității se utilizează întotdeauna stimuli rectangulari, a căror instalare este bruscă. Între bruschețea stimulului și excitabilitate există o relație directă. La stimulări în care atingerea valorii maxime se face treptat, apare o scădere a excitabilității, denumită *acomodare*. Cu cât panta de instalare a curentului scade, cu atât crește pragul de excitație. Există o *pantă limită*, sub care pragul crește atât de mult,

încât practic nu se poate obține un răspuns. Acest fenomen se explică prin prisma teoriei ionice a potențialului de acțiune. Pe măsură ce se instalează, se deschide un număr subliminar de canale de sodiu. Această deschidere durează însă un timp limitat și constant (timp de inactivare a canalului). Atunci când se atinge o valoare de stimulare egală cu aceea prag din cazul unei stimulări bruște, o parte din canalele de sodiu (cele deschise la început) sunt deja reînchise, astfel încât deschiderea totală se obține la un prag crescut. La acest fenomen contribuie și faptul că deschiderea canalului de sodiu este urmată la un interval invariabil de creșterea conductanței la potasiu. Alături de reînchiderea canalelor de Na^+, efluxul de K^+ contribuie și el la creșterea pragului de excitație (acomodare).

3.1.1.7. Descărcarea repetativă. Automatismul

Scăderea potențialului de membrană la valoarea prag determină declanșarea potențialului de acțiune. Acest fenomen a putut fi observat, de exemplu, în condițiile scăderii calciului extracelular (tetanie). S-a arătat că ionii de calciu împiedică, prin competiție, pătrunderea ionilor de sodiu și depolarizarea membranei. În lipsa calciului, pătrunderea ionilor de sodiu determină o depolarizare progresivă, care în momentul atingerii pragului duce la apariția potențialului de acțiune. Declanșarea acestui potențial de acțiune este urmată, așa cum s-a văzut, de restabilirea valorilor de repaus ale potențialului transmembranar. La sfârșitul repolarizării, pătrunderea ionilor se reia și apare un nou potențial de acțiune ș.a.m.d. Astfel se explică hiperexcitabilitatea neuro-musculară observată în tetania hipoparatiroidiană sau de altă natură. Fenomenul de descărcare repetativă se observă și în mod normal, în cazul altor structuri excitabile zise automate (țesut autonom cardiac, *pacemaker*-ii din musculatura netedă viscerală, unii centri nervoși). În acest caz este vorba, de obicei, de o creștere prelungită sau permanentă a permeabilității membranare la sodiu. Cauzele acestei creșteri nu sunt cunoscute. Se presupune că ar fi vorba de o conformație particulară a membranei elementului respectiv. Cu cât permeabilitatea este mai mare, cu atât pătrunderea Na^+ este mai rapidă și frecvența impulsurilor automate mai mare. Adeseori este necesar, în vederea asigurării unei repolarizări complete, ca și creșterea permeabilității la K^+ generată de potențialul de acțiune să fie mai mare decât cea normală. Astfel apare, prin ieșirea K^+, o stare de hiperpolarizare la nivelul membranei, ce asigură ritmul de descărcare. În absența acestei modificări, depolarizarea s-ar putea prelungi, neluând aspectul ritmic descris. Într-un astfel de sistem, în care pragul de excitație este practic foarte scăzut, un stimul extern unic poate genera un răspuns repetativ de frecvență și durată variabile.

3.1.1.8. Factorii ce scad excitabilitatea

În afara fenomenului de acomodare, excitabilitatea este scăzută și de anumite condiții particulare, cum ar fi:

— creșterea Ca^{2+} din mediu (scade permeabilitatea la Na^+);

— scăderea K^+ din mediu (hiperpolarizare); se întâlnește în așa-zisa paralizie familială periodică;

— utilizarea anestezicelor locale, care reduc permeabilitatea membranei la sodiu (cocaină, tetracaină, procaină).

3.2. CONDUCTIBILITATEA

Proprietatea structurii nervoase de a conduce la distanță potențialul de acțiune generat de un stimul supraliminar se numește conductibilitate. Și această proprietate este, de fapt, un fenomen de membrană.

3.2.1. CONDUCEREA ÎN FIBRELE NERVOASE AMIELINICE

Faptul că fibrele nervoase conduc potențialul de acțiune a determinat compararea lor cu un cablu electric. De fapt, caracteristicile lor electrice, departe de a fi ideale (miezul conductor cu rezistență mare și învelișul izolator cu rezistență ineficientă), le fac de 10^{12} ori mai puțin eficace decât orice cablu electric utilizabil. Posibilitatea de a conduce unde de depolarizare este conferită fibrelor nervoase de faptul că reprezintă un cablu electric, în a cărui structură sunt inserați, practic continuu, amplificatori biologici care susțin nedecremențial amplitudinea potențialului condus. Acești amplificatori sunt reprezentați de jocul de permeabilități ionice ce stă la baza apariției potențialului de acțiune.

Mecanismul conducerii influxului nervos se realizează prin așa-zișii curenți locali, descriși pentru prima oară de Hermann (1879). În momentul producerii potențialului de acțiune, pe o anumită lungime a membranei („lungime de undă" a influxului nervos: 16—60 mm), are loc o inversare a potențialului de membrană. Pe fața internă a membranei, în zona respectivă apare, de exemplu, un potențial de +40 mV, în timp ce la numai câteva zecimi de milimetru potențialul este la valoarea de repaus — 80 mV. Sub acțiunea acestei diferențe de potențial, cationii transportori de sarcină migrează spre zona polarizată (în repaus) și, acumulându-se la acest nivel, determină depolarizarea. Circuitul este completat prin membrană și mediul extracelular, unde sarcinile se vor deplasa dinspre regiunea aflată în repaus spre zona inițial depolarizată (fig. 53).

În momentul în care depolarizarea realizată prin acest circuit local atinge pragul, se declanșează mecanismele ionice care generează un nou

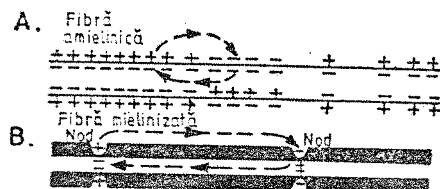


Fig. 53. Conducerea nervoasă. *A:* Curenți Hermann. *B:* Conducere saltatorie.

potențial de acțiune în zona imediat învecinată. În același timp, prin mecanismele repolarizării, în zona inițială se restabilește potențialul de repaus. În acest mod, potențialul de acțiune se propagă autoregenerativ și nedecremențial din aproape în aproape.

Faptul că potențialul de acțiune propagat electrotonic pe distanțe scurte reprezintă un stimul supraliminar ridică problema modului în care este împiedicată transmiterea excitației și la alte fibre amielinice aflate adesea într-o intimă vecinătate (conducere izolată). Acest fapt se poate înțelege dacă se ține seama de faptul că, în zona de propagare, curentul este de tip catodic (depolarizant) pentru fibra nervoasă în cauză și anodic (hiperpolarizant) pentru fibrele nervoase învecinate.

Propagarea la aceste fibre devine posibilă doar în cazul lezării membranei (unele forme de nevralgie-cauzalgie).

Din mecanismul descris rezultă că, în fibra nervoasă, conducerea se realizează în ambele direcții (conducere indiferentă). Viteza de conducere depinde de distanța la care se poate propaga electrotonic potențialul de acțiune. Această distanță (constantă de spațiu) este proporțională cu „lungimea de undă" a influxului nervos și este în general foarte redusă. Din acest motiv, și viteza influxului nervos în fibrele amielinice este scăzută (de exemplu, 5 m/s în axoni cu diametru de 30μm). Această viteză crește proporțional doar cu pătratul diametrului axonal. Unda de depolarizare este urmată în timpul conducerii de repolarizare. Frecvența conducerii nervoase depinde de rapiditatea cu care se produce repolarizarea membranei. Capacitatea de conducere revine imediat după încetarea perioadei refractare absolute (0,5 m/s) și nu necesită de fapt evacuarea instantanee și totală în mediul extracelular a ionilor de Na^+ pătrunși în cursul depolarizării (vezi mai sus). Din acest motiv, fibrele nervoase pot conduce stimuli cu o frecvență de sute și chiar 1—2 mii Hz.

3.2.2. CONDUCEREA ÎN FIBRELE NERVOASE MIELINIZATE

Vitezele mari de conducere nervoasă sunt realizate la nivelul fibrelor nervoase mielinizate. Potențialul de acțiune se propagă saltatoriu, de la o strangulație Ranvier la următoarele (vezi fig. 53). Acest mod de propagare este determinat de existența unor diferențe importante între zona nodurilor și cea a internodurilor (tabelul XIII).

TABELUL XIII

Caracteristicile nodurilor și internodurilor în fibra nervoasă mielinizată

	Noduri	*Internoduri*
Mielina	absentă	prezentă
Prezența canalelor de Na^+	în număr mai mare (×500) decât în fibra amielinică	absente
Rezistența (relativă)	1	10
Capacitatea (relativă)	1 000	1

Excitabilitatea crescută a nodurilor determină apariția cu ușurință a potențialelor de acțiune care se propagă electrotonic până la nodul următor. Faptul că internodul este impermeabil la sodiu, precum și capacitatea sa redusă limitează pierderile de amplitudine ale potențialului în cursul propagării electrotonice. În acest mod, depolarizarea ce „sare" la nodul următor rămâne suficientă (cel puțin 50%) pentru a declanșa amplificatorul nodal care generează un nou potențial de acțiune. Pierderea tecii de mielină sub acțiunea toxinei difterice sau în cazul sclerozei multiple duce la scăderea vitezei de propagare sau chiar pierderea capacității de conducere.

3.2.3. VITEZA DE CONDUCERE A INFLUXULUI NERVOS

Viteza de conducere a influxului nervos variază de la o fibră la alta în funcție de caracteristicile sale morfo-funcționale. Rezumând cele expuse mai sus, rezultă că dintre aceste caracteristici mai importante sunt următoarele:

— prezența tecii de mielină, care mărește cu mult viteza de conducere;

— diametrul fibrei; între diametrul fibrei și viteza de conducere există un raport constant pentru același tip de fibră și aceeași specie (6—7 pentru mamifere);

— lungimea internodului este direct proporțională cu viteza de conducere întrucât această lungime este condiționată de diametrul fibrei, și în această relație se găsește raportul diametru/viteză, deja discutat.

Legarea vitezei de conducere de caracteristicile structurale a permis clasificarea fibrelor nervoase, prezentată în tabelul XIV.

TABELUL XIV

Clasificarea funcțională a fibrelor nervoase
(după Erlanger și Ganer)

Tipuri de fibră	*Diametru (μm)*	*Viteză de conducere*	*Funcție*
A alfa	10—20	60—120	Fibre motorii și aferente ale fusului muscular (propriocepție)
beta	7—15	40—90	Fibre de la receptori tactili cutanați (atingere, presiune)
gamma	4—8	30—45	Fibre eferente, intrafusale musculare
delta	2,5—5	15—25	Fibre de la receptori termici și nociceptivi
B	1—3	3—15	Fibre preganglionare
s	0,3—1,5	0,7—2,3	Fibre eferente postganglionare simpatice
C d	0,3—15	0,6—2,0	Fibre eferente din rădăcina dorsală

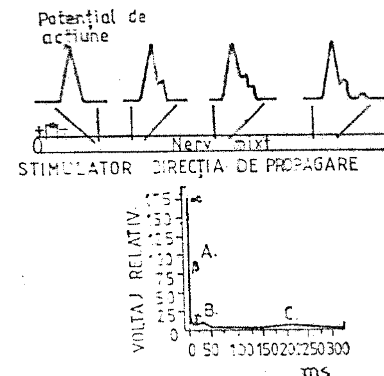


Fig. 54. Potențialul de acțiune compus înregistrat pe un trunchi nervos, la diferite distanțe de zona de stimulare. În partea de jos: electronervograma unui trunchi nervos complex în desfășurare normală. În partea de sus: înregistrări desfășurate.

S-au descris și alte deosebiri între diferitele tipuri de fibre. Astfel, fibrele tip A și tip B sunt mielinizate, spre deosebire de tipul C. Fibrele B, ce nu pot fi bine diferențiate de fibrele A delta, nu au postpotențial negativ și, în schimb, au un postpotențial pozitiv amplu care, prin hiperpolarizare, le reduce excitabilitatea. Diferențe similare există între fibrele s și d.

3.2.4. POTENȚIALUL DE ACȚIUNE COMPUS. ELECTRONERVOGRAMA

Stimularea supraliminară simultană a tuturor fibrelor dintr-un trunchi nervos permite înregistrarea cu electrozi extracelulari a unui potențial de acțiune global, cu aspect complex, denumit *potențial de acțiune compus*. Pe măsură ce distanța dintre locul stimulării și locul înregistrării crește, se pot observa tot mai distinct o serie de componente, fiecare reprezentând transmiterea potențialului de acțiune prin grupuri de fibre cu viteze de conducere diferite (fig. 54).

La distanțe mari, utilizând diferențele de prag de excitație dintre diferitele tipuri de fibre, se pot separa complet și eticheta componentele acestui potențial. Se poate stabili astfel existența și funcținalitatea diferitelor tipuri de fibre în trunchiul nervos investigat.

3.2.5. FENOMENE METABOLICE CE ÎNSOȚESC CONDUCEREA ÎN FIBRA NERVOASĂ

Metabolismul de repaus al fibrei nervoase mielinizate este predominant aerob și furnizează cele 1,2 cal/g/h necesare întreținerii. La intrarea fibrei în activitate, consumul energetic crește cu 50%. În nervii amielinici, consumul este de trei ori mai mare. Substanța neuronală din creier consumă de 3—10 ori mai mult oxigen. În hipoxia prelungită, conducerea încetează datorită acumulării de acid lactic. Fibrele de tip B și A sunt cele mai sensibile.

Energia, obținută pe căile metabolice obișnuite din ATP și creatin fosfat resintetizate prin glicoliză, se utilizează în bună parte pentru menținerea gradientelor de concentrație ionică normale. Aceasta se realizează prin pompa metabolică de Na^+/K^+. *Căldura de activitate* se degajă în două faze: *căldura inițială* (1⁰/₀ din căldura de repaus) și *căldura de restituție* (30⁰/₀ din căldura de repaus) ce apare tardiv, mai ales după încetarea stimulării.

3.2.6. OBOSEALA NERVOASĂ. INHIBIȚIA VEDENSKI

Stimularea de joasă frecvență nu determină modificări ale conducerii, chiar atunci când se prelungește pe durate de ore. Frecvențele mari (peste 1 000 Hz) și prelungite determină creșteri ale perioadei refractare și scăderea numărului de impulsuri generate și conduse. Frecvența maximă de generare a potențialelor de acțiune într-un nerv a fost denumită labilitate funcțională a nervului în cauză (Vedenski). Depășirea acestei frecvențe de stimulare duce la apariția unor blocaje ale conducerii nervoase (1/2, 1/3, 1/4 etc.), iar, la anumite valori foarte mari, poate apărea un blocaj complet pe toată perioada stimulării (fenomenul Vedenski de inhibiție prin excitație supraliminară).

3.3. TRANSMITEREA SINAPTICĂ

Sinapsa este regiunea de contact neuro-neuronală sau neuro-efectoare (mușchi, glandă), la nivelul căreia există diferențieri morfo-funcționale ce determină excitația sau inhibiția elementului postsinaptic atunci când neuronul presinaptic intră în activitate. Transmiterea se realizează cel mai frecvent prin mediatori chimici (sinapse chimice) și mai rar electric (sinapse electrice).

3.3.1. CARACTERELE MORFOLOGICE ALE SINAPSELOR CU TRANSMITERE CHIMICĂ

Orice sinapsă este alcătuită dintr-o regiune presinaptică și una postsinaptică, separate printr-un spațiu sinaptic (fig. 55). Prima descriere electrono-optică se datorează lui Palade și Palay (1954).

Regiunea presinaptică este reprezentată de terminația butonată a axonului ce stabilește contactul sinaptic. Butonul terminal conține citoplasmă, un număr variabil de mitocondrii (4—9), vezicule sinaptice și este limitat de o membrană (fig. 56).

Veziculele sinaptice reprezintă elementul caracteristic al regiunii presinaptice. Importantă modalitate de stocare a substanțelor mediatoare, ele derivă din reticulul endoplasmatic. Forma, densitatea și dimensiunile acestor vezicule variază în funcție de mediatorul conținut.

Spațiul sinaptic este spațiul de 200 Å cuprins între cele două membrane, pre- și postsinaptică. La nivelul său, s-au pus în evidență fila-

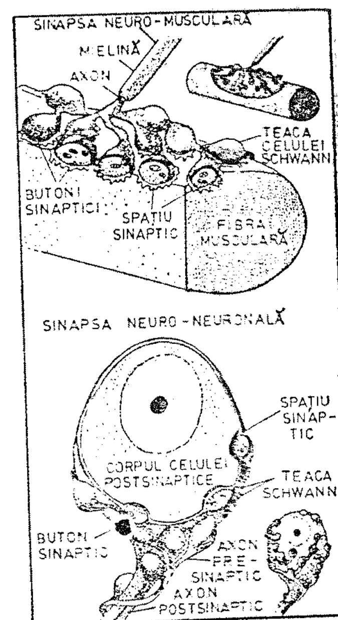


Fig. 55. Reprezentare schematică a unei sinapse neuroefectoare (sus) și a unei sinapse neuro-neuronale (jos).

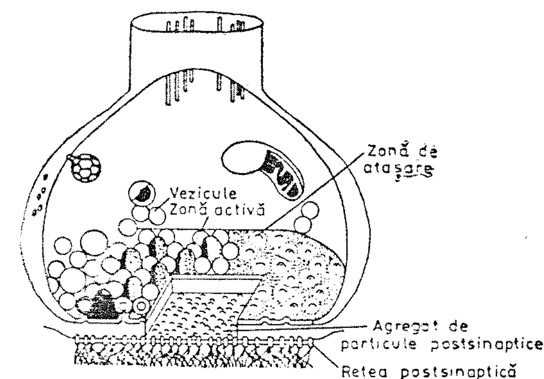


Fig. 56. Reprezentare schematică tridimensională a butonului terminal.

mente cu orientare transversală, ce asigură adezivitatea regiunii sinaptice și ar putea reprezenta un sistem de ghidaje pentru moleculele de mediator care îl traversează (fig. 57).

Regiunea postsinaptică reprezintă o porțiune diferențiată a membranei și citoplasmei periferice a elementului postsinaptic (neuron, mușchi,

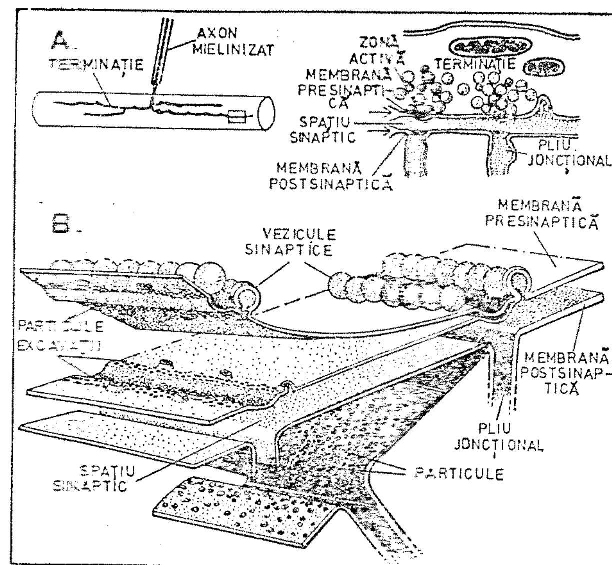


Fig. 57. A: Reprezentare schematică tridimensională a elementelor unei joncțiuni neuro-musculare. *B:* Membranele pre- și postsinaptică sunt scindate într-un plan transversal, așa cum se realizează prin tehnica EM de congelare-fractură pentru a evidenția unele structuri intramembranare.

glandă). Membrana postsinaptică este, în general, mai densă electronooptic și conține structurile receptoare caracteristice mediatorului folosit (fig. 58)

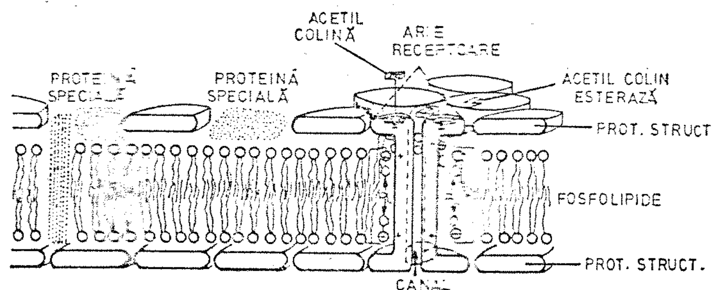


Fig. 58. Reprezentare schematică tridimensională a membranei postsinaptice din joncțiunea neuro-musculară. Se observă complexul receptor colinergic format din subunități receptoare, un canal ionic și enzima de inactivare (colinesteraza).

3.3.2. CARACTERELE FUNCȚIONALE ALE SINAPSELOR CU TRANSMITERE CHIMICĂ

Sinapsele cu transmitere chimică au câteva caracteristici funcționale care, alături de aspectele morfologice deja enunțate, reprezintă un criteriu important de identificare. Aceste caracteristici sunt următoarele:

— *unidirecționalitatea:* la nivelul sinapselor, mediatorul poate fi eliberat exclusiv din regiunea presinaptică ce îl conține și determină efectele sale doar la nivel postsinaptic, unde există receptorii specifici. Acest fapt determină sensul de circulație în întreaga rețea neuronală și neuro-efectoare;

— *întârzierea sinaptică:* etapele transmiterii chimice presupun o latență semnificativă. Datorită acestui fapt, între momentul depolarizării butonului terminal și momentul apariției activității postsinaptice se interpune un interval de 0,5—1,0 ms (în medie), ce reduce considerabil viteza de conducere în rețelele multineuronale;

— *potențarea posttetanică:* creșterea frecvenței de stimulare a terminației nervoase presinaptice determină o creștere a cantității de mediator eliberate în spațiul sinaptic la fiecare stimul;

— *fatigabilitatea:* stimularea prelungită și cu frecvență mare determină epuizarea rezervelor de mediator din butonul terminal și blocarea transmiterii sinaptice. În acest mod, sinapsele acționează ca un filtru ce nu lasă frecvențele mari de stimulare să progreseze în rețeaua neuronală. Dacă la această fatigabilitate se adaugă susceptibilitatea deosebită a sinapsei la acțiunile factorilor fizici, chimici, toxici și farmacologici, este lesne de înțeles de ce formațiunea sinaptică este adesea considerată ca cea mai semnificativă verigă elementară pentru funcția nervoasă centrală și periferică;

— *inexcitabilitatea electrică a membranei postsinaptice* reprezintă ultimul criteriu funcțional important în recunoașterea sinapselor. Mecanismele ionice ale potențialului de acțiune nu pot fi declanșate, ca în restul membranelor excitabile, prin stimulare electrică. Ele sunt condiționate de apariția în zonă a mediatorului chimic ce interacționează cu structurile moleculare specifice denumite receptori.

3.3.3. TIPURI DE SINAPSE CU TRANSMITERE CHIMICĂ

Sinapsele axo-dendritice reprezintă cel mai răspândit tip de sinapsă din regnul animal. S-au descris variate modalități de conexiuni de acest tip, din care vom cita: sinapsele de contact lateral, prin interdigitație, prin fibre „cățărătoare", în unghi drept etc. (fig. 59).

Sinapsele axo-somatice pot fi sinapse în „coș" sau „calice", ori sinapse prin buton terminal.

Sinapsele axo-axonice au fost descrise recent în sistemul nervos al vertebratelor (substanța reticulată, măduvă, talamus etc.).

Joncțiunea neuro-musculară: caracteristică musculaturii striate, reprezintă cel mai cunoscut model de sinapsă cu transmitere chimică (fig. 60).

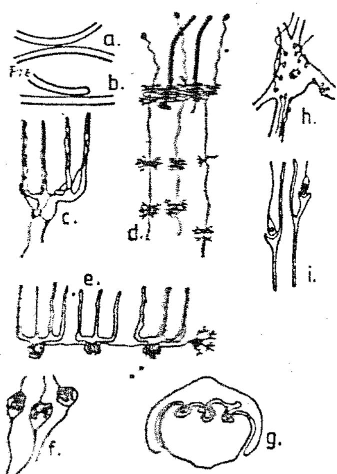


Fig. 59. Tipuri de sinapse: (a) axo-axonică „în trecere"; (b) axo-axonică „terminală"; (c) axo-dendritică cerebeloasă prin fibre „cățărătoare"; (d) axo-dendritică prin interdigitație; (e, f) axo-somatică „în coșuleț"; (g, i) axo-somatică „în calice".

Sinapsele neuro-musculare din musculatura netedă: spre deosebire de sinapsele din musculatura scheletică striată, aceste sinapse vegetative se realizează prin contact lateral. Axonul vegetativ prezintă din loc în loc, pe parcursul său, dilatații ce conțin vezicule sinaptice. La nivelul acestor dilatații se stabilesc contactele sinaptice cu fibrele musculare netede.

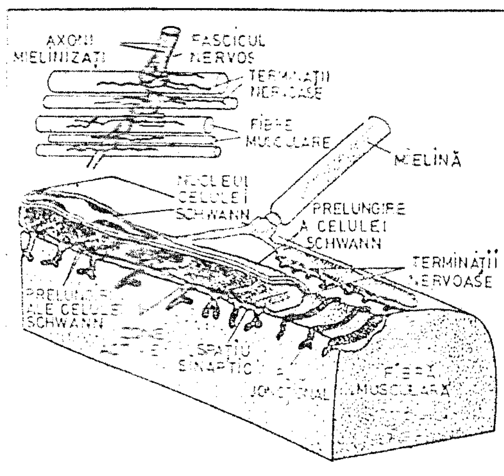


Fig. 60. Reprezentare schematică tridimensională a joncțiunii neuro-musculare.

3.3.4. ETAPELE FUNDAMENTALE ALE TRANSMITERII SINAPTICE

Mecanismul transmiterii chimice a fost examinat și descris în detaliu la nivelul joncțiunii neuro-musculare, una dintre cele mai abordabile și elementare sinapse. Etapele transmiterii, așa cum au fost observate la nivelul acestei structuri, sunt în linii mari extrapolate și pentru restul sinapselor centrale și periferice. Diferențele inerente sesizate până în prezent nu par totuși a fi de ordin fundamental. Rezumând aceste date, se poate afirma că transmiterea sinaptică este constituită dintr-o secvență de evenimente a căror desfășurare ar fi următoarea:

a) *sinteza mediatorului:* procesul biochimic de sinteză a substanței mediatoare, cu toate particularitățile specifice, are loc atât la nivelul somei neuronale, cât și la nivelul terminației nervoase. Ambele zone de sinteză sunt prevăzute cu echipamentul enzimatic necesar. Mediatorul chimic produs la distanță, în corpul neuronal, este transportat până la nivelul terminației prin fluxul axonal descendent deja menționat anterior;

b) *stocarea mediatorului* este procesul prin care se creează rezervele presinaptice de substanță necesare pentru momentul în care trenul de stimuli presinaptici va determina eliberarea de mediator într-un ritm mult mai mare decât cel de sinteză. Sediul stocării este astăzi mult controversat. Până nu de mult, se considera că veziculele sinaptice ar reprezenta sediul unic al stocurilor presinaptice de mediator. Excesul de mediator ce nu a putut fi stocat în vezicule se consideră că ar fi hidrolizat de enzimele specifice din citoplasmă (acetilcolinesteraza — AChE — pentru acetilcolină; catecol-0-metiltransferaza — COMT — și monoaminoxidaza — MAO — pentru catecolamine). Cercetări recente pe sinapsa gigantă din organul electric al unor pești au dus la găsirea unor structuri citoplasmatice de mediator protejate de acțiunea enzimelor amintite. Se știe că depozitele de mediator sunt compartimentate. Se descrie astfel un compartiment stabil (de „depozit"), ce cuprinde mediatorul de rezervă ce se eliberează mai târziu în cursul stimulării. Al doilea compartiment ar fi reprezentat de compartimentul labil, conținând mediatorul imediat disponibil în momentul stimulării (fig. 61);

c) *eliberarea mediatorului* este procesul prin care substanța chimică mediatoare ajunge în spațiul sinaptic. Acest proces este asimilat adesea cu un fenomen de neurosecreție explozivă declanșat de apariția potențialului de acțiune la nivelul membranei. Depolarizarea membranei butonului terminal determină, în afara pătrunderii Na^+, și un influx masiv de Ca^{2+}. Ionii de calciu din mediul extracelular pătrund în oarecare măsură prin canalele de Na^+ voltaj-dependente, deschise de potențialul de acțiune. Majoritatea calciului pătrunde însă prin canale specifice de Ca^{2+} voltaj-dependente, care se deschid cu o oarecare latență. Acest influx de Ca^{2+} ar reprezenta mecanismul de cuplare a potențialului de acțiune cu secreția mediatorului (Douglas și Poisner, 1962). Ionii de calciu liberi din citoplasmă ar determina labilizarea mediatorului din depozitele imediat disponibile. Fixându-se pe ATP din membrana veziculară,

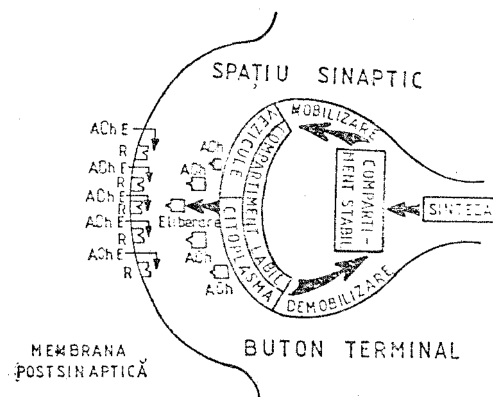


Fig. 61. Reprezentare schematică a etapelor transmiterii sinaptice. R. receptori. AChE, acetilcolinesteraza.

ionul ar determina modificări de conformație echivalând cu adeziunea veziculei de zona de eliberare, spargerea membranei și contracție, urmate de expulzia conținutului în spațiul sinaptic. După golirea conținutului vezicular prin exocitoză, membrana acesteia ar fi încorporată în structura membranei presinaptice, din care ulterior s-ar forma noi vezicule care se încarcă cu mediator (fig. 62).

Conform teoriei cuantale (Katz, Miledi, 1954), eliberarea mediatorului s-ar realiza în pachete moleculare egale între ele, numite cuante. În repaus, cuantele se eliberează una câte una, cu frecvență scăzută. În momentul apariției potențialului de acțiune în teritoriul presinaptic, frecvența de descărcare a cuantelor de mediator crește atât de mult, încât, prin sumare, ele determină apariția potențialelor postsinaptice ce se pot propaga. O singură descărcare va conține în condiții normale peste 150 de cuante eliberate simultan;

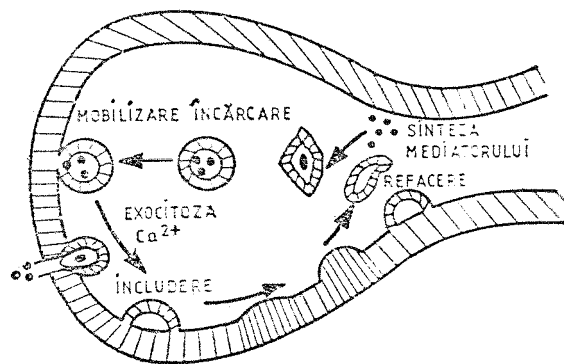
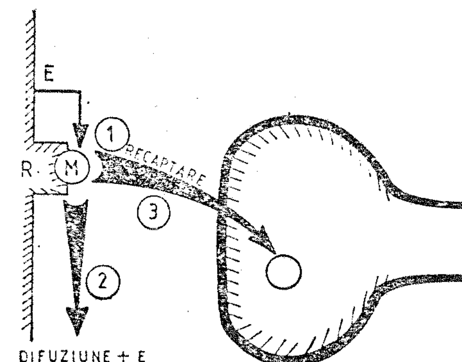


Fig. 62. Ipoteza reciclării veziculare.

Fig. 63. Inactivarea mediatorului (M). *1:* Hidroliză enzimatică (E) la nivelul membranei postsinaptice. *2:* Difuziune în spațiul extrasinaptic și inactivare prin enzime circulante sau tisulare. *3:* Recaptare în structura presinaptică pentru rezultate



d) *traversarea spațiului sinaptic*: cuantele de mediator eliberate în spațiul sinaptic îl traversează prin mișcare browniană, tinzând să ajungă la membrana postsinaptică;

e) *acțiunea postsinaptică a mediatorului*: ajuns la nivelul membranei postsinaptice, mediatorul își exercită acțiunea prin cuplarea cu receptorii specifici. Acești receptori, incluși în structura membranei postsinaptice, reprezintă molecule a căror conformație stereochimică le permite să intre în interacțiune specifică cu molecula de mediator. Apariția complexului mediator-receptor determină modificări în structura membranei postsinaptice. Aceste transformări reversibile au drept consecință modificările de permeabilitate ce stau la baza răspunsului postsinaptic (vezi mai jos);

f) *inactivarea mediatorului* este procesul prin care se realizează scoaterea din circulație a mediatorului eliberat, în vederea reluării ciclului la stimulul următor. Viteza deosebit de mare cu care se realizează acest proces presupune existența unor mecanisme multiple (fig. 63). Acestea sunt:

— *inactivarea postsinaptică*, realizată cu ajutorul enzimelor hidrolizante din membrana postsinaptică. Aceste enzime, plasate frecvent în imediata apropiere a receptorilor, desfac complexul mediator-receptor pe măsură ce acesta se formează;

— *captarea postsinaptică*: o parte din mediatorul ce nu a fost fixat pe receptori este captat de structura postsinaptică și trecut în citoplasma acesteia, unde este inactivat;

— *difuziunea extrasinaptică:* o parte din mediatorul eliberat difuzează în spațiul extracelular, unde este inactivat de enzimele hidrolizante cu sediu extracelular sau captat de celulele extrasinaptice (nevroglii, celule musculare, celule sanguine etc.);

— *recaptarea:* elementul nervos presinaptic captează o parte din mediatorul eliberat în vederea reutilizării sale.

3.4. MEDIATORII CHIMICI (DATE GENERALE)

Ideea transmisiei chimice nu este de dată recentă. Confirmarea ei este legată de cercetările lui Loewi (1921—1926), ce au urmat unui lung șir de încercări anterioare. Pentru ca o substanță să fie considerată a reprezenta un mediator sinaptic, este necesar ca ea să îndeplinească o serie de condiții, formulate de Paton (1958) și Curtis (1963):

— să existe ca atare sau sub formă de precursor în teritoriul presinaptic;

— enzimele de sinteză să existe în același teritoriu;

— sistemul enzimatic de inactivare să fie prezent în teritoriul sinaptic;

— stimularea terminației nervoase presinaptice să determine eliberarea în cantități suficiente a acestei substanțe;

— aplicarea substanței la nivelul membranei postsinaptice să determine aceleași efecte cu stimularea presinaptică;

— sinapsa și substanța mediatoare să aibă același comportament în prezența diverșilor agenți farmacologici.

Dacă pentru principalii mediatori (acetilcolina și noradrenalina) aceste condiții sunt satisfăcute, există o serie de substanțe candidate la acest titlu a căror includere pe lista mediatorilor chimici ai influxului nervos așteaptă încă o confirmare definitivă. Este vorba despre: dopamină, serotonină, histamină, acidul gamma-aminobutiric (GABA), unii aminoacizi (glicină, taurină), precum și o serie de peptide făcând parte din categoria hormonilor locali (angiotensină, plasmakinine etc.). Cercetările din ultimul deceniu au modificat semnificativ conceptul de transmitere chimică atât la nivelul SNC, cât și la periferie. Neuronii, în calitate de celule secretoare, s-au dovedit a fi capabili să producă și să elibereze o gamă largă de substanțe chimice, cu rol semnalizator și reglator. În afara *neuromediatorului* propriu-zis, principala substanță a cărei eliberare și acțiune asigură transmiterea mesajului neuronal la nivel de sinapsă, astăzi se discută și despre așa-zișii *cotransmițători*, substanțe sintetizate și eliberate de același neuron odată cu mediatorul propriu-zis. Cotransmițătorii, a căror prezență a fost evidențiată în variate teritorii sinaptice, se eliberează în număr și cantități diferite, în funcție de tipul de neuron și de starea sa funcțională. Ei îndeplinesc roluri diferite, participând atât la modificarea răspunsului postsinaptic, cât și la reglarea eliberării mediatorului din terminația nervoasă presinaptică, sau exercitând efecte trofice în teritoriu. O mare parte dintre substanțele chimice eliberate de neuroni s-au dovedit a fi *neuromodulatori*. Produși de neuronul implicat dar și de alți neuroni sau structuri, neuromodulatorii, deși incapabili să determine răspunsuri sinaptice specifice, realizează modificări de durată ale capacității de răspuns și transmitere neuronală pre- și postsinaptică.

Ansamblul chimic reprezentat de neurotransmițători, cotransmițători și neuromodulatori asigură o activitate sinaptică fin ajustată nevoilor

de moment ale organismului. Substanțe care în unele teritorii joacă rol de transmițători, în alte zone pot fi doar cotransmițători sau modulatori, și invers. Principalele substanțe mediatoare și modulatoare ale transmiterii sinaptice vor fi prezentate la sistemul nervos vegetativ. Cu caracter orientativ prezentăm sumar mediația chimică colinergică și adrenergică.

3.4.1. ACETILCOLINA

3.4.1.1. Distribuție în organism

Acetilcolina este prezentă în calitate de neuromediator atât în sistemul nervos central, cât și în cel periferic. Se eliberează din butonii terminali ai fibrelor motorii somatice la nivelul joncțiunii neuro-musculare (placa motorie a mușchilor striați scheletici), din fibrele vegetative, preganglionare simpatice sau parasimpatice, la nivelul sinapselor cu neuronii postganglionari din ganglionii vegetativi corespunzători, precum și la nivelul sinapselor fibrelor postganglionare parasimpatice cu efectorii. Și în sistemul nervos central există neuroni colinergici în nucleii bazali, sistemul limbic și neocortex.

3.4.1.2. Sinteză

Aparatul de sinteză al acetilcolinei produce neuromediatorul atât în pericarion (20%), cât și în butonul axonal (80%), cu ajutorul unei colin acetiltransferaze (CAT), care transferă radicalul acetil de pe *acetil coenzima A (AcCoA)*, sintetizată în neuron din glucoză degradată în piruvat și colina provenită din fosfatidilcolina adusă de la ficat pe cale sanguină sau din recaptarea colinei rezultate din hidroliza acetilcolinei eliberate la nivelul sinapsei.

3.4.1.3. Inactivare

Acetilcolina eliberată este hidrolizată de acetilcolinesterază. Enzima este prezentă atât în regiunea presinaptică (sintetizată în pericarion, de unde este adusă în citoplasma butonului terminal și inactivează excesul de acetilcolină nestocată în vezicule sinaptice), cât și pe membrana postsinaptică, unde formează un complex cu receptorul colinergic specific. Se descriu și acetilcolinesteraze și butirilcolinesteraze tisulare și circulante.

3.4.1.4. Receptorii colinergici

Sunt de două tipuri: N și M.

a) **Receptorii colinergici de tip N,** sau nicotinici, sunt numiți astfel datorită similitudinii de acțiune cu alcaloidul nicotină. Aceasta se datorează similitudinii de configurație dintre zona moleculei de ACh recunoscute de mediator și cea a moleculei de nicotină. Receptorii de tip N sunt prezenți pe neuronii postganglionari simpatici și parasimpatici din

ganglionii vegetativi, celulele secretoare ale medulosuprarenalei, sarcolema de la nivelul joncțiunii neuro-musculare și mai rari în SNC. Receptorii sunt blocați specific cu derivații de curara (alcaloid vegetal utilizat în zona fluviului Amazon pentru paralizarea musculaturii vânatului). Derivații acestui blocant sunt utilizați în chirurgie pentru obținerea „liniștii musculare" necesare actului operator. Proteina receptoare a fost izolată, purificată și extensiv studiată biochimic. Este formată din cinci subunități moleculare, din care două joacă rol de recunoaștere, cel puțin una conține canalul ionic strict chemodependent receptor-operat iar restul îndeplinesc roluri modulatoare. Formarea complexului ACh-RN determină deschiderea canalului ionic care permite un influx de cationi (Na^+ mai ales) cu o durată de 1—2 ms. Canalul este probabil cuplat și cu un senzor de voltaj, inactivându-se la diferențe de potențial de 0 mV. Rezultatul influxului cationic determină o depolarizare locală aditivă, limitată la regiunea postsinaptică a plăcii motorii care, în momentul atingerii pragului, activează canalele de Na^+ voltaj-dependente din membrana ce înconjură regiunea postsinaptică, generând un potențial de acțiune (PA) propagat.

O cuantă de acetilcolină, care conține 1 500—10 000 de molecule de mediator, generează în condiții de repaus potențialul miniatural de placă motorie (MEPP). Când intrarea în activitate accelerează descărcarea cuantelor, eliberarea simultană a 150—200 de cuante generează un potențial de placă motorie (EPP) capabil să declanșeze un PA propagat. Pentru un număr de 10^6 molecule de ACh al căror impact generează semnalul postsinaptic menționat, membrana postsinaptică conține 10^7 receptori și molecule de AChE, asigurând marja de siguranță necesară unei funcționări fiabile.

b) **Receptorii colinergici de tip M**, sau muscarinici, sunt numiți astfel datorită similitudinii de acțiune cu un alt alcaloid — muscarina — prezent în ciupercile otrăvitoare din specia *Amanita muscaria*. Receptorii de tip M sunt prezenți în sinapsele colinergice din SNC, mușchii netezi și glande. Antagonistul specific acestor receptori este atropina, extrasă din *Atropa belladonna*. Cuplarea acetilcolinei cu acești receptori determină intrarea în acțiune a unor multiple sisteme de semnalizare, a căror sumare determină o largă gamă de efecte celulare. Într-o succintă enumerare, aceste efecte ar fi: *activarea guanilat ciclazei*, cu acumularea de cGMP și activarea PKG și a fosforilărilor proteice consecutive (care determină modificări corespunzătoare ale conductanței membranare și ale metabolismului celular); *inhibiția adenilat ciclazei*, cu scăderi ale concentrației de cAMP și ale activității PKA; *activarea unor subunități traductoare* (Gs și Gp), având drept consecințe, recent recunoscute, activarea fosfolipazei C (PLC), cu producere de DAG și IP_3, care determină activarea PKC și, respectiv, creșterea concentrației de Ca^{2+}. Prin aceleași subunități traductoare, receptorii M ar determina deschiderea canalelor de K^+ în unii efectori și blocarea lor în alții. Această gamă largă de acțiuni permite diferențierea răspunsului muscarinic în funcție de tipul și localizarea celulei implicate. Într-o încercare de sistematizare, efectele muscarinice s-ar putea diferenția în acțiuni depolarizante (activatoare) și hiperpolarizante (inhibitoare). *Acțiunile depolarizante activatoare* sunt explicate prin scăderea conductanței membranare pentru K^+ (gK^+), care, în absența modificării gNa^+, determină depolarizarea membranei efectorului până la atingerea pragului necesar lansării PA. Intrarea în acțiune a răspunsului celular este favorizată și de descărcările de DAG și IP_3, determinând creșteri ale concentrației Ca^{2+}. Aceste mecanisme explică contracția muscarinică a unor mușchi netezi, cum ar fi cei din sfincterul pupilar (mioză), mușchii ciliari circulari (vederea de aproape), bronhii (bronhoconstricție), tubul digestiv (cu excepța sfincterelor), detrusorul vezical, musculatura netedă vasculară implicată în erecție etc. Din aceeași categorie fac parte efectele secretorii la nivelul unor glande (bronșice, gastrice, intestinale, sudoripare, lacrimale, pancreas etc.) și stările de activitate excitatoare crescută în SNC (hipocamp, cortex piriform, metatalamus). *Acțiunile hiperpolarizante inhibitoare* sunt consecința creșterii gK^+ și apar în teritorii variate, cum ar fi: mușchiul cardiac (scăderea frecvenței, a forței de contracție și a vitezei de conducere, mai evidente la nivelul atriilor decât al ventriculelor, din cauza particularităților de inervație parasimpatică ale inimii), mușchiul neted vascular (vasodilatație puțin semnificativă, datorită densității reduse a inervației colinergice în acest teritoriu), sfincterele digestive și urinare (relaxare), SNC (efecte depresive în cortex, hipotalamus, trunchi cerebral).

3.4.2. CATECOLAMINELE

Reprezintă o clasă de amine biogene înrudite ca structură, sinteză, repartiție și acțiuni. Din această familie, având inelul catecol caracteristic, fac parte noradrenalina, adrenalina și dopamina.

3.4.2.1. Distribuție în organism

Noradrenalina este neuromediatorul major al fibrelor postganglionare simpatice și al unor căi din SNC. Adrenalina, hormonul principal al medulosuprarenalei, este și un neuromediator secundar atât al fibrelor simpatice periferice, cât și al unor zone din SNC (de exemplu, locus coeruleus implicat în geneza somnului). Fiind produsă și de celulele cromafine aparținând sistemului neuro-endocrin difuz prezent în majoritatea țesuturilor, poate juca și rol de hormon local. În fine, dopamina este prezentă în calitate de neuromediator atât în sistemul nervos central (de exemplu, în corpii striați), cât și în cel periferic (ganglioni simpatici, plămâni, intestin etc.).

3.4.2.2. Sinteză și inactivare

Catecolaminele sunt produse în cadrul aceluiași lanț biochimic de reacții care pornește de la un precursor comun (fenilalanina). Inactivarea se realizează sub acțiunea a două enzime: monoaminoxidaza (MAO) și catecol-O-metiltransferaza (COMT); (pentru detalii: capitolele referitoare la hormonii glandei medulosuprarenale și la mediația vegetativă).

3.4.2.3. Receptorii adrenergici

Descriși pentru prima oară de Ahlquist, receptorii adrenergici au fost clasificați, de la început, în două categorii: alfa-adrenergici (excitatori, vasoconstrictori) și beta-adrenergici (inhibitori, vasodilatatori și metabolici). Adrenalina, având afinitate pentru ambele tipuri de receptori, determină în administrări sistemice un răspuns presor bifazic (hiper- și apoi hipotensiune), spre deosebire de noradrenalină care, având o afinitate mult mai mare pentru alfa-receptori, determină numai un răspuns presor.

Cercetările ulterioare au evidențiat existența unor subtipuri de receptori adrenergici: alfa$_1$ (cu localizare postsinaptică) și alfa$_2$ modulatori (localizați mai ales presinaptic); beta$_1$ (cu afinitate egală pentru adrenalină și noradrenalină, prezenți în cord, țesutul adipos și SNC) și beta$_2$ (cu afinitate net superioară pentru adrenalină, prezenți în mușchi, ficat și vasele SNC). Cu ajutorul unei game largi de agenți farmacologici, și aceste subtipuri de adrenoreceptori par a se diferenția astăzi în subcategorii, fiecare având particularități de afinitate și acțiune a căror descriere depășește scopul celor de față.

Receptorii adrenergici de diferite tipuri și subtipuri declanșează, în momentul cuplării cu catecolaminele din mediu, reacții celulare diferite, ca urmare a activării unor sisteme de semnalizare diferite, cu efecte adesea de sens contrar. Răspunsul final la prezența în mediu a adrenalinei sau noradrenalinei va depinde de tipul de receptori cu care se cuplează la suprafața celulei și de densitatea fiecărui tip, care va determina în ultimă instanță interferența diverselor sisteme de semnalizare puse în mișcare și răspunsul final. Astfel, în cazul receptorilor beta, cuplarea catecolaminei cu subunitatea receptoare determină activarea proteinei traductoare de tip Gs și, ca urmare, intrarea în acțiune a adenilat ciclazei, cu producere de cAMP activator al PKA. În cazul receptorilor alfa-adrenergici, răspunsul este diferit. Activarea receptorilor alfa$_1$ poate produce: creșterea gNa$^+$, prin cuplarea directă a receptorilor cu canalele membranare de Na$^+$ (urmată de depolarizarea observată, de exemplu, în mușchiul neted vascular); activarea unor subunități traductoare G, capabile să activeze canalele de Ca^{2+} (influx de Ca^{2+}), dar și fosfolipaza C (PLC) membranară, cu producere de DAG (activator al PKC) și IP$_3$ (mobilizator al Ca^{2+} din depozite). Prin intermediul acelorași receptori intră în activitate și fosfolipaza A$_2$ (PLA$_2$) cu eliberarea acidului arahidonic care, prin peroxidări succesive, poate determina activarea guanilat ciclazei citosolice (GC), cu producere de cGMP (activarea PKG și creșterea fluxurilor de Ca^{2+}). Activarea receptorilor alfa$_2$ are drept consecință creșterea gK$^-$ prin intermediul canalelor membranare de K$^+$ receptor-operate (eflux de K$^+$ cu efecte hiperpolarizante inhibitoare). De asemenea, aceiași receptori, prin intermediul subunității traductoare Gi, inhibă AC membranară, cu reducerea producerii de cAMP și scăderea activității PKA. Nu este de neglijat, în cazul receptorilor beta și alfa$_1$, efectul activator exercitat de creșterile concentrației Ca^{2+} citoplasmatic asupra PK (Ca^{2+}-calmodulin-dependente) (fig. 64).

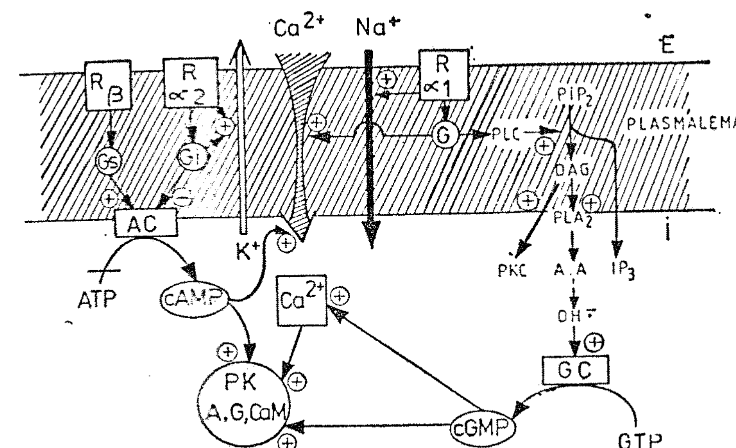


Fig. 64. Cascadele de mesageri secunzi intracelulari declanșate de activarea prin catecolamine a receptorilor adrenergici alfa$_1$, alfa$_2$ și beta.

3.5. MODALITĂȚILE RĂSPUNSULUI NEURONAL POSTSINAPTIC

În funcție de natura mediatorului și a receptorilor din membrana postsinaptică, stimularea presinaptică poate genera două tipuri de răspuns postsinaptic:

a) *potențialul postsinaptic excitator (PPSE)* este un răspuns local de tip depolarizant, determinat de creșterea generală a permeabilității la Na$^+$ și K$^+$. Potențialul de acțiune (PA), ca manifestare propagată, apare abia în momentul în care depolarizarea atinge valoarea prag necesară. În condiții fiziologice, capacitatea unui PPSE de a genera un PA depinde de plasarea sinapsei active. PPSE nu declanșează un PA decât dacă reușește să determine o depolarizare supraliminară a somei neuronale. Datorită distanței mari la care se află, sinapsele axo-dendritice nu sunt capabile să inducă izolat PA (să pună în activitate întregul neuron). Ele pot modifica, prin propagare electrotonică, potențialul de membrană din zonele alăturate, mărind astfel excitabilitatea la nivelul altor sinapse mai mult sau mai puțin apropiate. Excepție fac sinapsele de pe porțiunea inițială a dendritei.

Sinapsele axo-somatice, ca și cele axo-axonice, sunt capabile să genereze potențiale de acțiune propagate (denumite și *spike*-uri somatodendritice). Cel mai bine plasate din acest punct de vedere sunt sinapsele din zona conului de emergență a axonului motor, unde pragul de excitație este în general mai scăzut;

b) *potențialul postsinaptic inhibitor (PPSI)* este o a doua modalitate de răspuns sinaptic, în cursul căruia, prin interacțiunea receptor-mediator, are loc o creștere exclusivă a permeabilității postsinaptice pentru K^+ și Cl^-, în timp ce permeabilitatea la Na^+ rămâne nemodificată. În acest mod apare o hiperpolarizare tranzitorie. Prin propagarea electrotonică, PPSI deprimă excitabilitatea zonelor din jur sau chiar a întregului neuron, împiedicând apariția PA sub efectul unor stimuli excitatori. Astfel de conexiuni reprezintă adevărate filtre ce modulează transmiterea în lanțurile neuronale;

c) *inhibiția presinaptică:* în cazul unor sinapse axo-axonice excitatoare, depolarizarea sinaptică se propagă electrotonic până la nivelul butonului terminal al axonului postsinaptic. Această depolarizare relativ persistentă reduce cantitatea de mediator eliberată din butonul terminal. Acest fenomen este denumit inhibiție presinaptică și se explică prin faptul că eliberarea mediatorului depinde de amplitudinea totală a depolarizării și bruschețea cu care aceasta se produce;

d) *inhibiția recurentă:* este vorba, de fapt, despre inhibiția chimică postsinaptică exercitată de un interneuron asupra unui axon cu care face sinapsă. Acest interneuron este activat de însăși activitatea axonului ce urmează a fi inhibat sau a unui axon similar. Acești axoni stabilesc contacte sinaptice cu interneuronul inhibitor pe care îl pun în acțiune. În acest mod se realizează bucle de tipul conexiunii inverse ce controlează funcții nervoase importante (vezi datele privind circuitul stabilit prin neuronii Renshaw).

3.6. FIBRA MUSCULARĂ SCHELETICĂ

Dacă în cazul neuronilor excitabilitatea este implicată în producerea și propagarea impulsurilor nervoase cu rol în coordonarea activității efectorilor în funcție de aferențele senzitive, în cazul mușchilor excitabilitatea este legată de generarea unor potențiale de acțiune ce determină o activitate mecanică specifică — contracția musculară. Formând aproximativ 50% din greutatea corpului, țesutul muscular este reprezentat în proporție de 4/5 de mușchiul striat scheletic, restul fiind mușchiul neted visceral și mușchiul striat cardiac. Cele trei tipuri de țesut contractil au o organizare și funcție principial similară. Cele de față se referă mai ales la mușchiul striat scheletic (fig. 65). Caracteristicile funcționale ale mușchiului neted vor fi trecute în revistă în capitolul următor, în timp ce mușchiul cardiac va fi discutat la capitolul de fiziologie cardio-vasculară.

3.6.1. DATE ANATOMO-FIZIOLOGICE PRIVIND ORGANIZAREA FIBREI MUSCULARE

Mușchii scheletici sunt formați din fibre musculare — celule alungite, cu diametrul de 10—100 µm și lungimi variate de la câteva µm

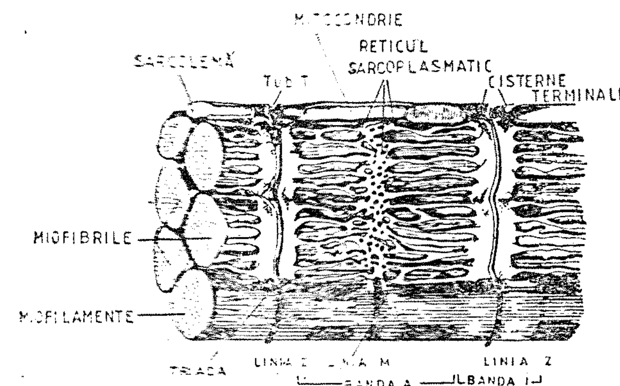


Fig. 65. Structura mușchiului scheletic. Reprezentare schematică a unui segment de fibră musculară scheletică (adaptat după Best și Taylor, 1992).

(mușchii unor insecte), până la câteva zeci de cm (în mușchii gâtului la girafă). Fiecare fibră musculară realizează un contact sinaptic motor cu o terminație nervoasă motorie colinergică (placă motorie). Principalele elemente histologice cu rol major în activitatea fibrei musculare sunt descrise în continuare.

3.6.1.1. Sarcolema

Sarcolema, sau membrana plasmatică a fibrei musculare, are aceeași organizare și proprietăți generale cu alte membrane excitabile (de exemplu, neuronală). La nivelul său, excitanții specifici (acetilcolina din placa motorie) sau generali (electrici, mecanici, chimici) declanșează potențialele de acțiune ce se propagă și inițiază contracția. Controlează compoziția mediului intracelular în care se află aparatul contractil.

3.6.1.2. Miofibrilele — miofilamentele groase și subțiri

La microscopul optic, fibra musculară scheletică prezintă o alternanță de zone transversale (discuri) întunecate (anizotrope — A) și clare, luminoase (izotrope — I), dând aspectul „striat“ caracteristic. La mijlocul discurilor clare se observă o bandă întunecată (membrana Z), iar în centrul discurilor întunecate se află o zonă clară (zona M), având în mijloc o altă bandă întunecată (linia M), mai evidentă în timpul contracției (vezi și fig. 65). Microscopul electronic a demonstrat faptul că discurile clare și întunecate sunt formate din miofilamente proteice subțiri (50 Å diametru) de actină și groase (100—120 Å diametru) de miozină (fig. 66). Filamentele de actină formează discul clar, au o lungime de circa 1 µm și, cu una dintre extremități, se ancorează (prin împletire) în proteina reticulată ce formează membrana Z. Extremitatea liberă pătrunde mai

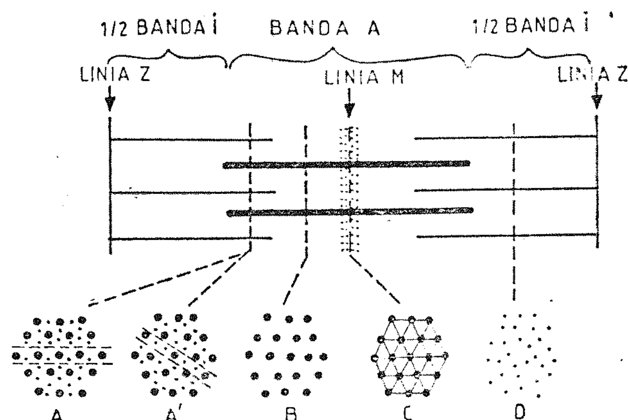


Fig. 66. Reprezentare schematică a dispunerii filamentelor groase și subțiri în sarcomer (secțiune longitudinală și transversală).

mult sau mai puțin printre microfilamentele de miozină ce formează discul întunecat. Discul clar, fiind format din două grupuri de filamente subțiri de actină dispuse în sens continuu de o parte și de alta a membranei Z, va avea o lungime maximă de 2 µm. Această lungime este caracteristică doar mușchiului întins în condiții de repaus, când miofilamentele de actină nu pătrund în interiorul discului întunecat.

Miofilamentele de miozină formează discurile întunecate. Ele sunt agregate moleculare având formă cilindrică. Pe întreaga suprafață a acestui cilindru protrud o serie de proiecții laterale, cu excepția unei zone centrale (0,2 µm), care este netedă. Porțiunea mijlocie a acestei zone netede este ușor îngroșată, formând stria M. Lungimea miofilamentelor de miozină și, prin urmare, a discului întunecat este de cca 1,5 µm.

Unitatea morfo-funcțională a miofibrilei este sarcomerul, porțiunea cuprinsă între două membrane Z succesive. Este format dintr-un disc întunecat central și două hemidiscuri clare la extremități (vezi fig. 66). Lungimea și aspectul acestei structuri variază în funcție de starea funcțională a mușchiului. În condiții de repaus normal, când mușchiul are lungimea sa normală *in situ*, sarcomerul are o lungime de 2,2 µm. În această situație, filamentele de actină pătrund parțial printre cele de miozină până la limita zonei centrale de 0,2 µm, unde lipsesc proiecțiile laterale și care formează zona clară H. Când mușchiul este întins prin tracționare, filamentele de actină ies în afara discului întunecat, discul clar se alungește, zona H crește și ea. În timpul contracției, prin pătrunderea filamentelor de actină în interiorul discului întunecat, discul clar se micșorează, stria H dispare iar stria M, la nivelul căreia filamentele de actină se suprapun, devine evidentă.

3.6.1.3. Reticulul sarcoplasmatic

Deosebit de dezvoltat și cu o mare capacitate de acumulare a ionilor de Ca^{2+}, reticulul sarcoplasmatic (RS) este principala structură celulară implicată în mecanismul cuplării excitație-contracție. În fibra musculară, reticulul sarcoplasmatic este asociat cu așa-zisul *sistem tubular transversal* (tuburile în T). Aceste tuburi încep la nivelul sarcolemei (unde se deschid liber spre exterior) și traversează întreaga citoplasmă până la fața opusă. Prezintă ramificații bogate printre miofibrile și conțin mediu extracelular. Membrana acestor tuburi continuă în interiorul fibrei musculare sarcolema ce limitează celula la exterior.

Reticulul sarcoplasmatic este format din tuburi longitudinale și cisterne dilatate aflate în contact cu tuburile în T. De obicei, un tub în T face contact lateral cu două cisterne, alcătuind o așa-zisă triadă. În mușchiul scheletic de mamifer există câte două triade pentru fiecare sarcomer, localizate la extremitățile microfilamentelor de miozină.

3.6.1.4. Sarcoplasma și alte organite celulare

Aparatul contractil și sistemele tubulare sunt înconjurate de sarcoplasmă, cu compoziție asemănătoare citoplasmei altor celule. În sarcoplasmă există numeroase mitocondrii dispuse printre și în paralel cu miofibrilele, fapt ce reflectă marile nevoi energetice ale aparatului contractil.

3.6.2. COMPOZIȚIA CHIMICĂ ȘI ORGANIZAREA MOLECULARĂ A PROTEINELOR APARATULUI CONTRACTIL

Din punct de vedere chimic, miofilamentele ce alcătuiesc aparatul contractil miofibrilar sunt formate din *proteine contractile* majore — actina și miozina, precum și dintr-o serie de *proteine reglatoare*, cum ar fi tropomiozina și troponina. La acestea se adaugă și o serie de alte proteine cu rol deocamdată insuficient precizat (alfa- și beta-actininele).

3.6.2.1. Miozina (fig. 67 *A, B*)

Această proteină este principalul constituent al miofilamentului gros. Filamentul de miozină este un polimer alcătuit din cca 200 de monomeri, molecule individuale de miozină, având fiecare o greutate moleculară de cca 480 000 daltoni. Molecula de miozină este formată din șase lanțuri polipeptidice: două lanțuri grele, cu Mr de 200 000, și patru lanțuri ușoare, cu Mr de cca 20 000 fiecare. Întreaga structură are o configurație caracteristică „în crosă de golf", în care cele două subunități grele au aspectul a două lanțuri longitudinale răsucite în dublu helix, formând „mânerul" („corpul") crosei. Extremitățile celor două lanțuri grele formează un dublu cap polar în structură globulară, legat de corpul moleculei printr-un scurt lanț peptidic helicoidal. Fiecare din

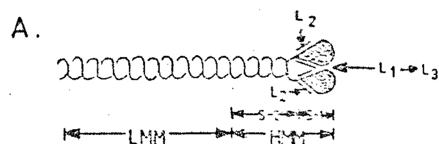
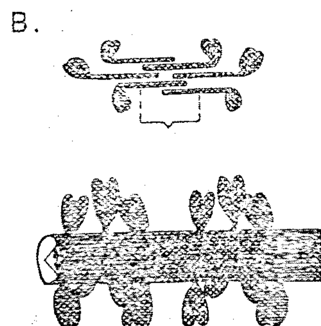
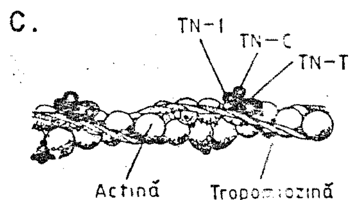


Fig. 67. Reprezentare schematică a structurii moleculelor de miozină (A, B) și actină (C) (adaptată după Best și Taylor, 1992). L_1, L_2 și L_3, fracțiile miozinei ușoare.





cele două capete polare este dotat cu activitate ATPazică și i se atașează câte două-trei lanțuri (subunități) ușoare. Prin digestie cu tripsină a fost posibilă separarea moleculei de miozină în două componente: meromiozina ușoară (LMM), conținând porțiunea longitudinală a moleculei, și meromiozina grea (HMM), conținând capetele polare împreună cu lanțurile peptidice de legătură. Cele două capete polare au putut fi separate prin digestie cu papaină sau tratament acid. Pe lanțul peptidic ce leagă capul polar de corpul moleculei există una-două zone de flexibilitate moleculară („balamale"), astfel încât capul polar poate avea înclinări diferite față de corpul moleculei. Gradul de deviere a „capului" față de „corp" variază sub acțiunea forțelor de interacțiune electrostatică (repulsie-atracție), ce se realizează între cele două zone moleculare. Moleculele se polimerizează, alcătuind structura supramoleculară ordonată a filamentului gros. Subunitățile de LMM se alătură longitudinal, alcătuind un cilindru gros, în care extremitățile libere ale moleculei sunt orientate spre mijlocul filamentului. Capetele polare proemină

din această structură, dispunându-se pe un traiect spiralat. Structura are aspectul „fasciei romane" purtate de lictori în Roma antică.

3.6.2.2. **Actina** (fig. 67 *C*)

Ca și în cazul miozinei, filamentul subțire este un polimer alcătuit din subunități reprezentate de molecule globulare de actină G, cu Mr de cca 47 000. Moleculele de actină G polimerizează, formând o structură în dublu helix — actina F. Polimerizarea se realizează în prezența ATP și a Ca^{2+}. ATP este scindat în cursul polimerizării, iar ADP rezultat rămâne legat de F-actină. În fiecare revoluție completă a unuia dintre cele două filamente de F-actină există 13 molecule de G-actină, având fiecare o moleculă de ADP. Această moleculă ar putea fi zona activă de interacțiune cu capul polar al moleculei de miozină. Cum lungimea unei spire este 70 nm, zonele active se succedă probabil la 2,7 nm distanță.

3.6.2.3. **Tropomiozina**

În structura filamentului subțire este inclusă și o proteină reglatoare cu caracter fibrilar, numită tropomiozină. Ca și actina-F, filamentul de tropomiozină rezultă din polimerizarea longitudinală a unor molecule de tropomiozină (Mr — 70 000; lungime — 70 nm). Se formează două filamente de tropomiozină legate de actina-F și situate de o parte și de alta a filamentului subțire, în șanțurile dintre cele două filamente ale helixului. În condiții de repaus, filamentele de tropomiozină acoperă fizic zonele active ale actinei-F, împiedicând cuplarea cu miozina.

3.6.2.4. **Troponina**

La 2/3 din lungimea fiecărui filament de tropomiozină, deci la intervale regulate de aproximativ 40 nm, de-a lungul filamentului de actină se află complexe de troponină formate din câte trei subunități globulare. Troponina I (Mr 21 000) are o mare afinitate pentru actină, troponina T (Mr 32 000) are afinitate pentru tropomiozină, iar troponina C (Mr 18 000) are o mare afinitate pentru ionii de calciu. Fixarea Ca^{2+} pe troponina C modifică poziția troponinei C spre interiorul șanțului dintre filamentele de actină și activează („descoperă") toate zonele active de pe hemihelixul filamentului corespunzător (cca 7). Este posibil ca transconformarea troponinei să determine deplasarea tropomiozinei spre interiorul șanțului.

3.6.2.5. **Alte proteine ale structurii contractile**

Din miofibrile s-au mai izolat și alte proteine al căror rol în contracție nu este deocamdată complet înțeles. Alfa-actinina, o proteină izolată odată cu actina, mărește activitatea ATPazică a miozinei și pare

a interveni în mecanismul contractil. Este formată din trei componente distincte, dintre care cel mai ușor a fost localizat în membrana Z. Beta-actinina, o altă proteină asociată actinei, pare a interveni determinând organizarea filamentului subțire. S-au mai descris o proteină care modifică starea de agregare a miozinei și o alta specifică liniei M.

3.6.3. MECANISMUL BIOCHIMIC AL CONTRACȚIEI MUSCULARE. ETAPELE DECLANȘĂRII ȘI REALIZĂRII CONTRACȚIEI

Mecanismul contracției a fost succesiv obiectul a numeroase ipoteze. Cea mai unanim recunoscută explicație este dată de așa-zisa teorie a „mecanismului glisant" care, emisă într-o formă inițială de H. E. Huxley in 1964, a fost ulterior completată cu numeroase detalii. În emiterea teoriei sale, Huxley a plecat de la câteva observații electrono-optice efectuate pe mușchi la diferite grade de contracție. Astfel, s-a observat că între filamentele groase de miozină și cele subțiri de actină se formează în timpul contracției punți transversale, la care participă proiecțiile laterale ale miozinei ce își modifică poziția și se fixează pe actină. Astfel de punți transversale nu apar in zonele în care actina și miozina nu se suprapun. Scurtarea sarcomerului s-ar realiza prin alunecarea treptată a filamentului de actină spre interiorul discului întunecat. Forța ce determină această alunecare se aplică repetitiv la locul de interacțiune a punții transversale cu actina. Deplasarea se realizează prin tracțiuni și desprinderi succesive de mică amploare care, prin sumație, ar determina mișcarea de ansamblu.

În declanșarea și realizarea contracției musculare până la relaxarea finală se disting următoarele etape succesive.

3.6.3.1. Inițierea potențialului de acțiune

Se realizează în mușchiul normal *in situ*, la nivelul plăcii motorii. Impulsul nervos, determinând depolarizarea butonului terminației nervoase motorii, declanșează influxul de Ca^{2+} atât prin canalele de Na^{+} și, mai ales, prin canalele de Ca^{2+} voltaj-dependente de neurilemă. În consecință, se produce eliberarea masivă a acetilcolinei care, traversând spațiul sinaptic, se cuplează cu receptorii colinergici (N) din membrana postsinaptică. Cuplarea cu subunitatea receptoare determină deschiderea canalului cationic din structura complexului și apariția unei depolarizări locale. Când această depolarizare atinge pragul se produce deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente din sarcolema extrasinaptică și apare un potențial de acțiune similar cu cel din fibrele nervoase.

3.6.3.2. Cuplarea excitație-contracție

Aceasta cuprinde ansamblul fenomenelor prin care potențialul de acțiune inițiat la nivelul sarcolemei determină creșterea bruscă a concentrației de Ca^{2+} liber din sarcoplasmă, necesară formării punții trans-

versale și glisării. Potențialul de acțiune inițiat la nivelul sarcolemei se propagă de-a lungul acesteia prin același mecanism autoregenerativ descris la nivelul membranei neuronale (vezi și mai sus).

Ajuns la nivelul tuburilor în T, potențialul se propagă și de-a lungul triadelor descrise mai sus. La nivelul zonei de contact dintre tubul în T și cisternele RS s-au descris conexiuni și chiar canale. În momentul depolarizării tubului în T are loc un transfer de sarcină cu modificări de conformație și deschiderea canalelor. Sunt generați curenți ionici ce permeabilizează membrana cisternei și determină eliberarea Ca^{2+} depozitat. Creșterea concentrației Ca^{2+} în sarcoplasmă a fost demonstrată prin injectarea intracelulară de aequorină (extrasă din meduze), care devine luminiscentă în prezența ionilor de Ca^{2+}. După stimulare luminiscența crește, atinge un maximum și scade din nou din momentul în care s-a dezvoltat tensiunea maximă. Creșterea concentrației de Ca^{2+} din sarcoplasmă la 10^{-5}M (de la valoarea de repaus de 10^{-7}M) activează o pompă de Ca^{2+} (ATPază Ca^{2+}-dependentă) din membrana cisternală, care readuce ionul în depozite. În concentrație suficientă, Ca^{2+} se leagă de troponina C, blocând troponina I. În repaus, troponina I contribuie, pe de o parte, la „mascarea" situsurilor active de pe actină, iar, pe de alta, inhibă capacitatea ATPazei miozinice de a hidroliza ATP la nivelul capului polar. Blocarea prin Ca^{2+} a acestei proteine declanșează suita de evenimente ciclice ale mecanismului contractil glisant.

3.6.3.3. Desfășurarea ciclică a glisării filamentelor de actină

Deplasarea posibilă a capului unei punți transversale în lungul miofilamentului este foarte redusă în comparație cu cea necesară unei glisări complete a actinei. S-a ajuns la concluzia că, în timpul scurtării sarcomerului, punțile transversale trec printr-un proces ciclic de atașare-detașare de zonele active ale actinei. Aceasta este astfel treptat tracționată în interiorul discului întunecat. Gradul de scurtare a sarcomerului ar depinde de numărul de cicluri (durata pe care concentrația Ca^{2+}-liber se menține ridicată), iar forța dezvoltată ar fi condiționată de numărul de punți transversale ce se fixează în fiecare moment al contracției. Etapele fiecărui ciclu de atașare-detașare ar fi următoarele (fig. 68) (vezi pentru ilustrare și capitolul de fiziologie a contracției cardiace):

1) Înainte de începerea contracției propriu-zise capetele punților transversale fixează ATP ce este imediat hidrolizat de ATPaza miozinică în ADP și Pi, care rămân atașate de capul polar. În această stare, capul polar (HMM) este dirijat perpendicular spre filamentul de actină, fără a fi încă atașat de acesta.

2) În momentul în care, prin fixarea Ca^{2+} pe troponina C, troponina I demaschează grupările active de pe actină (probabil prin transconformarea tropomiozinei), capetele polare ale miozinei se fixează de aceste grupări.

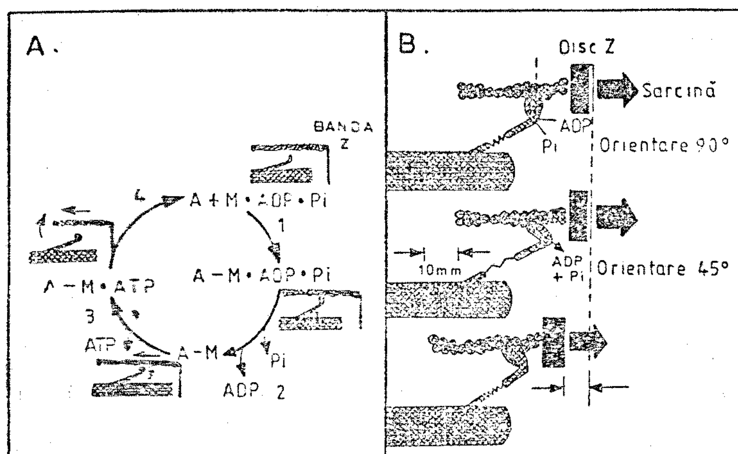


Fig. 68. Mecanismul hidrolizei ATP și treptele majore ale ciclului punților transversale (modificat după Berne și Levy, 1992).

3) Formarea legăturii acto-miozinice determină o modificare conformațională a capului punții transversale cu ajutorul energiei furnizate de scindarea inițială a moleculei de ATP. Capul polar al miozinei se înclină spre corpul moleculei și tracționează filamentul de actină spre centrul discului întunecat.

4) Înclinarea capului permite eliberarea ADP și Pi și demaschează o zonă a capului de care se leagă o nouă moleculă de ATP. Legarea ATP de capul polar determină desprinderea acestuia de zona activă a actinei și puntea transversală se desface.

5) Noua moleculă de ATP este din nou scindată, capul își reia poziția perpendiculară și se repetă un nou ciclu (fazele 1—4). Procesul se oprește atunci când sarcina este prea mare sau, în fine, atunci când membrana Z vine în contact cu discul întunecat (glisare completă).

3.6.3.4. Relaxarea musculară

În 1950, observând efectul relaxant *in vitro* al unor extracte musculare, Marsh a emis ipoteza existenței unui factor relaxant. Mult mai târziu s-a demonstrat faptul că acest factor relaxant este de fapt o fracție particulată conținând fragmente de RS. Relaxarea musculară este asociată cu recaptarea Ca^{2+}-liber din sarcoplasmă. Reducerea concentrației Ca^{2+} determină desprinderea acestor ioni de pe troponina C. Întregul sistem revine astfel la starea de repaus, cu troponina I activă blocând ATPaza miozinică și situsurile active de pe filamentul de actină. Chiar și în repaus este posibil să rămână un număr minim de punți transversale atașate de actină.

3.7. FIBRA MUSCULARĂ NETEDĂ

3.7.1. GENERALITĂȚI. CLASIFICARE

Mușchii netezi sunt formați din fibre mici de 2—5 μm diametru și 50—20 μm lungime, uninucleate, cu o organizare a aparatului contractil foarte diferită de cea a mușchiului striat. Deși mușchii netezi au particularități morfo-funcționale ce diferă de la un organ la altul, ei pot fi în general clasificați în două categorii principale: mușchii netezi multiunitari și mușchii netezi viscerali.

3.7.1.1. Mușchii netezi viscerali

Aceștia formează sinciții funcționale, fibrele musculare fiind unite în fascicule sau pături în care membranele musculare intră în contact formând joncțiuni („*gap junction*" sau *nexus*). Prin intermediul joncțiunilor se pot produce fluxuri ionice intercelulare. Fibrele nu au inervație motorie individuală, iar stimulii se propagă de la o fibră la alta cuprinzând porțiuni largi sau chiar întreg mușchiul care acționează ca o unitate (mușchi unitari). Prezența joncțiunilor permite propagarea electrotonică a potențialelor de acțiune. Astfel de mușchi se întâlnesc în tubul digestiv, canalele biliare, uretere, uter etc. Pot prezenta activitate automată.

3.7.1.2. Mușchii netezi multiunitari

Aceștia formează mușchii ciliari, irisul, mușchii piloerectori și musculatura netedă a unor vase mari. Sarcolema acestor fibre este izolată, ca și la mușchii striați, de un strat glicoproteic, iar inervația este asigurată, în majoritatea cazurilor, de fibre nervoase individuale. Activitatea lor este individuală și controlată prin semnale nervoase. Nu prezintă contracții spontane.

3.7.2. MODALITĂȚI DE EXCITARE A MUȘCHILOR NETEZI

Excitarea fibrelor musculare netede se realizează prin două tipuri majore de mecanisme: *mecanisme membranare depolarizante,* ce includ potențiale de acțiune tipice sau nu, generate prin mecanisme nervoase sau de alt tip; *mecanisme hormonale,* implicând sisteme de mesageri secunzi, fără depolarizări membranare (fig. 69).

3.7.2.1. Mecanisme membranare depolarizante

În condiții de repaus normal, potențialul de membrană al fibrei musculare netede este de 50—60 mV (cu cca 30 mV mai redus decât cel al fibrelor striate scheletice).

Potențialele de acțiune ce se produc doar în mușchi netezi de tip visceral pot fi de două tipuri:

— *potențiale de acțiune tipice,* asemănătoare celor din fibra musculară scheletică, dar cu o durată mare, de 10—50 ms;

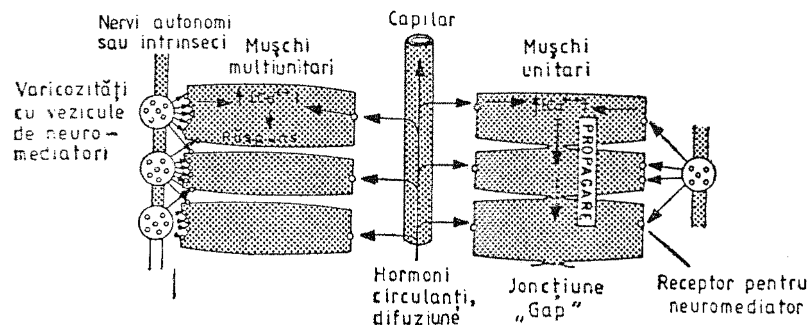


Fig. 69. Sistemele de control în mușchiul neted (adaptat după Best și Taylor, 1992).

— *potențiale de acțiune cu platou*, a căror etapă de depolarizare evoluează ca în cazul celor tipice dar care, în loc să prezinte o repolarizare rapidă, se repolarizează lent, astfel încât membrana rămâne depolarizată timp de câteva sute sau chiar mii de ms. Existența acestui platou explică durata mare a contracțiilor ce apar în unele tipuri de mușchi neted visceral (ureteral, uterin, vascular). Astfel de potențiale se întâlnesc și în mușchiul cardiac.

Durata mare a potențialelor de acțiune din fibrele musculare netede se explică prin faptul că depolarizarea se realizează în mare măsură cu participarea fluxurilor de calciu. În sarcolema mușchiului neted, canalele de Ca^{2+} voltaj-dependente au o densitate mult mai mare în comparație cu mușchiul striat. Stimularea determină pe lângă influxul de Na^+ și un influx de Ca^{2+}. Canalele de Ca^{2+}, având o constantă de deschidere mult mai mare decât cele de Na^+, determină prelungirea potențialului de acțiune.

În unele tipuri de mușchi netezi viscerali apare o activitate electrică membranară spontană, reprezentată de *unde lente de depolarizare*, capabile să genereze spontan potențiale de acțiune. Aceste unde își au originea în așa-zișii *„pacemaker*-i" — fibre și grupuri de fibre caracterizate prin oscilații ale conductanței ionice sau variații ale vitezei de pompare activă a Na^+ spre exterior. Aceste depolarizări, deși *per se* nu pot provoca contracții, sunt capabile în momentul când depășesc pragul de excitație (cca 35 mV) să declanșeze potențiale de acțiune propagate (cu o viteză de 5—10 cm/s) și contracții ritmice.

O altă particularitate a excitabilității în cazul mușchilor netezi este așa-zisa *stimulare prin întindere*. Numeroși mușchi viscerali răspund la întindere prin generarea unor potențiale de acțiune spontane ce determină contracția. Această particularitate asigură rezistența pereților și evacuarea organelor cavitare la distensii prin conținut excesiv (vezi detalii la capitolele de motricitate digestivă, fiziologia circulației etc.).

În cazul mușchilor netezi multiunitari, nu se produc decât rareori potențiale de acțiune. Impulsul nervos determină descărcarea de mediatori (acetilcolină, adrenalină etc.) care depolarizează membrana mușchiului neted, declanșând contracția fără apariția unor potențiale de acțiune. Potențialele de acțiune individuale nu se pot produce deoarece fibrele musculare sunt prea mici. Inervația mușchiului neted se realizează prin fibre nervoase vegetative. În cazul mușchiului neted visceral, fibrele nervoase formează rețele la suprafața mușchiului fără a intra în contact direct cu fibrele musculare. În aceste *joncțiuni difuze*, mediatorul chimic este eliberat la distanțe relativ mari (nanometri sau chiar micrometri) și difuzează apoi spre fibrele musculare. Eliberarea mediatorului se face la nivelul varicozităților ce se succedă de-a lungul traiectului nervos. În cazul mușchiului multiunitar, varicozitățile formează așa-zisele *joncțiuni de contact*, în care apare un spațiu sinaptic.

Mediatorii chimici cei mai răspândiți în cazul mușchilor netezi sunt acetilcolina și noradrenalina. Acțiunea acestor substanțe diferă în funcție de tipul de receptori ce sunt activați la nivelul sarcolemei. Când receptorul este excitator, se produce o depolarizare lentă (potențial joncțional excitator), care, dacă atinge pragul de excitație, poate genera un potențial de acțiune. În cazul prezenței receptorilor inhibitori, se produce o hiperpolarizare a membranei. Astfel se explică cum același mediator poate determina excitație și contracție în anumite teritorii și inhibiție cu relaxare în alte teritorii.

3.7.2.2. Mecanisme hormonale

Contracția mușchiului neted poate fi declanșată sau inhibată în absența oricăror influențe nervoase și fără apariția unor potențiale de acțiune. În acest sens pot fi menționate efectele unor factori locali (CO_2, O_2, acid lactic, K^+) și ale unor hormoni circulanți sau locali (noradrenalină, adrenalină, histamină, ocitocină, serotonină etc.), care determină direct sau, mai ales, prin receptori excitatori sau inhibitori contracții și, respectiv, relaxări, fără variații semnificative ale potențialului de membrană. În cazul hormonilor, cuplarea cu receptorii specifici din sarcolemă duce la activarea unor mesageri secunzi, de exemplu: sistemul adenilat ciclază—cAMP), care determină eliberarea Ca^{2+} din depozite, deschiderea canalelor de Ca^{2+} și contracția (pentru detalii vezi, de exemplu, reglarea activității vasculare).

3.7.3. MECANISMUL CONTRACTIL ÎN FIBRA MUSCULARĂ NETEDĂ

3.7.3.1. Organizarea aparatului contractil

Dacă, în linii mari, contracția mușchiului neted este similară cu cea a mușchiului striat, există totuși un număr de deosebiri importante.

Ca și mușchiul striat, mușchiul neted conține filamente de actină și miozină. Dintre proteinele reglatoare, tropomiozina este prezentă, în timp ce troponina pare să lipsească. Organizarea fizică a elementelor aparatului contractil este net diferită de cea din mușchiul striat. Filamentele de actină sunt atașate în mare număr de așa-zișii „corpi

denși". Dintre aceștia, unii se fixează pe sarcolemă, iar restul își mențin poziția în sarcoplasmă datorită unei rețele de proteine structurale care le interconectează. Printre filamentele de actină se află dispersate filamente groase miozinice. Deși numărul lor este mult redus, se presupune că ele pot realiza un număr suficient de punți transversale pentru a dezvolta o forță de contracție aproximativ egală cu cea a mușchiului striat (3 kg/cm²).

3.7.3.2. Cuplarea excitație-contracție în mușchiul neted

Se realizează tot prin intermediul ionilor de Ca^{2+}, ca în mușchiul striat. Cum reticulul sarcoplasmatic este slab dezvoltat în aceste fibre, majoritatea calciului necesar cuplării provine direct din mediul extracelular, pătrunzând prin canalele ionice deschise în momentul depolarizării. Volumul fibrelor fiind redus, acești ioni au acces la zonele de activare. Durata necesară atingerii concentrației de cuplare prin acest mecanism este însă mult mai mare. Perioada de latență determinată de acest proces de difuziune este de cca 2—300 ms (de 50 de ori mai mare decât în cazul mușchiului striat).

Chiar și în fibrele în care există un reticul sarcoplasmatic moderat dezvoltat, nu există tubuli în T, iar cisternele contactează direct sarcolema. Din acest motiv, se consideră posibil ca potențialul de acțiune membranar să poată determina direct ieșirea Ca^{2+} din cisterne — mecanism mai eficient decât difuziunea transsarcolemală.

Extruzia ionilor de calciu din sarcoplasmă în vederea relaxării se realizează la nivelul sarcolemei cu ajutorul unei pompe de Ca^{2+} (ATP-ază-Ca^{2+}-dependentă). Această pompă are însă o eficacitate mult redusă în comparație cu pompa de Ca^{2+} din pereții cisternelor RS. Din acest motiv, concentrația de Ca^{2+} liber scade lent și durata contracției este adesea de ordinul secundelor (în mușchiul striat este de ordinul zecilor de milisecunde).

3.7.3.3. Mecanismul glisant în contracția mușchiului neted

Datorită absenței unui complex troponinic eficient, creșterea concentrației calciului liber sarcoplasmatic inițiază contracția printr-un mecanism diferit de cel descris mai sus în cazul mușchiului striat scheletic.

Ionii de calciu liber acumulați în sarcoplasmă datorită stimulării se fixează pe o proteină specifică, numită calmodulină, similară cu troponina C din mușchiul scheletic. Calmodulina se leagă cu sau activează una dintre subunitățile polipeptidice ușoare ale capului polar miozinic. Această subunitate — kinaza miozinică — activează la rândul ei ATP-aza miozinică. Aceasta determină hidroliza ATP, cicluri de formare-desfacere a punților transversale acto-miozinice și glisarea, ca în cazul mușchiului striat. Fenomenele descrise se desfășoară cu viteză redusă, ceea ce explică lentoarea contracției mușchilor netezi în comparație cu cei striați.

4. SISTEME DE REGLARE ȘI CONTROL LA NIVEL CELULAR

Cele aproximativ 75 trilioane de celule ale corpului uman, cu structură și funcții înalt diferențiate, sunt supuse unui permanent reglaj și control cibernetic, începând cu sistemul de reglare și control genetic de la nivel intracelular și sfârșind cu autoreglarea marilor funcții ale organismului. Corpul uman dispune de câteva mii de asemenea sisteme de reglare și control, asigurând structura funcțională normală a diverselor țesuturi și organe, constanța mediului intern și adaptarea funcțiilor somato-vegetative în condițiile variabile impuse de mediul extern. Conceptul constanței mediului intern, fundamentat de Cl. Bernard (1852) și confirmat de progresele ulterioare ale fiziologiei, a fost dezvoltat de Cannon sub denumirea de homeostazie.

Prin homeostazie se înțelege capacitatea organismului de a-și menține în limite normale constantele umorale și funcțiile vitale, indiferent de variațiile mediului înconjurător.

4.1. TIPURI DE REGLARE ȘI CONTROL

Mecanismele homeostazice de autoreglare și menținere în anumite limite a compoziției mediului intern pot fi de natură fizico-chimică, enzimatică, hormonală sau nervoasă. Ca exemple pot fi date: echilibrul acido-bazic, realizat prin mecanisme fizico-chimice, raportul echilibrat între factorii enzimatici coagulanți și fibrinolitici care asigură incoagulabilitatea sângelui circulant sau reglarea neuro-hormonală a concentrației glucozei, aminoacizilor, lipidelor, ionilor și apoi în spațiile intra- și extracelulare. Celulele trăiesc, cresc și-și îndeplinesc funcțiile specifice numai în prezența unor cantități adecvate ale acestora și, la rândul lor, participă la menținerea în limite constante a unora dintre constituenții mediului intern. Același lucru este valabil în cazul țesuturilor și organelor, ca beneficiare și participante la menținerea echilibrelor homeostazice. Unele sisteme de control operează la nivelul unuia sau mai multor organe efectoare pentru a asigura o anumită funcție, în timp ce altele acționează asupra întregului organism, controlând și reglând relațiile dintre organe. Rinichii, de exemplu, reglează concentrația ionilor de hidrogen, sodiu, potasiu, fosfat, bicarbonat și a altor constituenți ai lichidelor extracelulare. Sistemul respirator, din contră, operând în asociere cu sistemul nervos și aparatul circulator, asigură schimburile gazoase dintre organism și mediul înconjurător.

Homeostazia oxigenului este asigurată de concentrația acestuia în sânge, dependentă la rândul său atât de conținutul în eritropoietină, formatoare de hemoglobină ca sistem transportor de oxigen la țesuturi, cât și de concentrația în bioxid de carbon, ca stimulant al centrilor respiratori. În cazul aparatului circulator, autoreglarea este sub controlul predominant al zonelor reflexogene de la nivelul bifurcației carotidelor și arcului aortic, bogate în baroreceptori sensibili la distensie și variații de presiune. Excitantul fiziologic este presiunea cu care sângele circulă la nivelul zonelor respective, influențând prin intermediul nervilor depresori tonusul centrilor vasomotori.

4.1.1. CONTROLUL GENETIC ȘI BIOCHIMIC CELULAR

La nivelul celular există două principale modalități de reglare și control. Una dintre acestea este *reglarea genetică*, prin care activitatea genelor apare controlată de propria lor activitate. Controlul funcției genetice se realizează fie prin represia sau activarea unor gene structurale de către proteina represoare sau activatoare sintetizată la nivelul operonului în vederea diferențierii celulare, fie prin reglarea sintezei de diferite substanțe chimice intracelulare, în funcție de necesitățile plastice sau funcționale ale celulei respective. Detaliile acestor două modalități de reglare și control genetic constituie obiectul cercetărilor de mare actualitate din domeniul geneticii moleculare.

Cea de-a doua modalitate de autoreglare și control celular este reprezentată de *reglarea activității enzimatice*. Aceasta se poate realiza în sens activator sau inhibitor (fig. 70).

Activarea enzimatică se exercită asupra enzimelor inactive sau inactivate de către unele substanțe inhibitoare. Ca exemplu poate fi dată acțiunea stimulantă a cAMP asupra sistemului enzimatic glicogenolitic, în vederea eliberării glucozei și formării de ATP. Când ATP scade în celulă, conținutul în cAMP crește, determinând activarea fosforilazei și depolimerizarea glicogenului, urmată de eliberarea și degradarea glucozei însoțită de refacerea ATP. Un alt exemplu îl constituie activarea enzimelor implicate în sinteza purinelor și pirimidinelor. Acestea fiind necesare în cantități aproximativ egale la formarea de ADN și ARN, excesul de purine inhibă enzimele care participă la sinteza de noi pu-

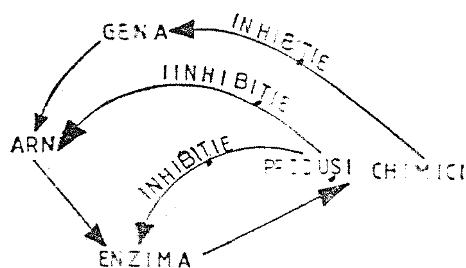


Fig. 70. Inhibarea activității enzimatice de către produșii chimici de reacție.

rine și activează biosinteza de pirimidine. Efecte inverse au loc în prezența pirimidinelor în exces. În timp ce-și inhibă propria sinteză, acestea activează enzimele formatoare de purine. În felul acesta, se realizează o stimulare reciprocă și continuă între cele două substanțe indispensabile sintezei de acizi nucleici.

La rândul său, inhibarea enzimatică se produce sub influența substanțelor formate cu ajutorul enzimelor respective. Aproape totdeauna produsul sintetizat acționează în sens inhibitor asupra primei enzime participante la procesul de biosinteză. Prin acest mecanism sunt controlate concentrațiile intracelulare de purine, pirimidine, vitamine etc.

În general, reglarea enzimatică monitorizează compoziția chimică a celulei și face corecțiile necesare în funcție de necesități. La mecanismele de control intracelular se poate adăuga activarea sau inhibarea acestora de către hormonii locali sau generali, implicați în creștere, reproducere etc.

4.1.2. CARACTERISTICILE SISTEMELOR DE CONTROL BIOLOGIC

Majoritatea sistemelor de control acționează prin reacții corectoare de sens negativ sau pozitiv în vederea restabilirii și menținerii echilibrelor homeostazice. Asemenea reacții sunt posibile întrucât sistemele de reglare și control biologic sunt constituite, ca și cele tehnice cu reglaj automat, din elemente componente conectate în interacțiune, care asigură controlul intrării informațiilor specifice (chimice, mecanice, electrice etc.) de către ieșirea variabilă și care, ca efect al controlului, tinde să devină constantă. În limbaj cibernetic, acestea sunt denumite sisteme buclate de comandă și control în circuit închis cu acțiune inversă *(feed-back)*, pozitivă sau negativă, formate din mărimea comandată (sistem controlat), centrul de comandă (sistem de control) și conexiunea inversă (aferentație inversă) ce asigură retroacțiunea și corectarea răspunsului. În condițiile organismului întreg, orice deviere în plus sau în minus pune în stare de funcțiune unul sau mai multe sisteme de autoreglare și control, în vederea restabilirii echilibrului și revenirii la normal prin reacții de *feed-back* negativ. Prin astfel de mecanisme se realizează autoreglarea tuturor funcțiilor somato-vegetative ale organismului, așa cum se va vedea în capitolele următoare.

Când reacțiile inverse duc la agravarea dezechilibrului creat de factorul perturbator, suntem în prezența reacțiilor de *feed-back* pozitiv. Favorizând instalarea unui cerc vicios, acestea pot determina stări patologice de diferite grade.

La nivel celular, semnalele stabile emise de ADN, ca sistem de comandă și control, asigură reglarea optimă a mărimii comandate, respectiv a sintezei de proteine. Sub influența radiațiilor ionizante, substanțelor cancerigene, virusurilor, iritantelor etc. pot apărea mutații ale unor gene celulare, care, pierzându-și capacitatea de reglare și control cibernetic, devin gene oncogene.

5. MEDIUL INTERN

Mediul intern este mediul lichidian în care se desfăşoară procesele fizico-chimice şi biologice celulare caracteristice materiei vii. Folosit iniţial de Cl. Bernard (1856) pentru a sublinia importanţa sângelui şi plasmei interstiţiale ca principalele punţi de legătură între celule şi mediul extern, termenul a fost extins ulterior la toate umorile organismului [limfă, LCR, umoare apoasă, lichidele seroaselor (peritoneală, pleurală şi pericardică, sinoviale etc.)]. În felul acesta, noţiunea de mediu intern cuprinde în prezent totalitatea lichidelor care asigură transportul de gaze şi substanţe nutritive, consumul lor şi depurarea celor aproximativ 100 trilioane de celule ale organismului uman de produşii toxici rezultaţi din combustiile tisulare.

Constanţa mediului intern, intuită de Cl. Bernard (1858) ca una din condiţiile obligatorii ale normalităţii, poartă numele de homeostazie (Cannon, 1932). Diversele ţesuturi şi organe nu numai că beneficiază, ci şi participă la realizarea şi menţinerea echilibrelor homeostazice. Astfel, în timp ce tubul digestiv asigură aportul de principii alimentare iar plămânii satisfac necesităţile variabile de oxigen, rinichii menţin constantă concentraţia electroliţilor din celule şi umori, cu participarea obligatorie a sistemului circulator ca punte de legătură între organele de absorbţie şi excreţie, pe de o parte, şi ţesuturile beneficiare, pe de alta. Maniera prin care principalele organe şi sisteme realizează constanţa mediului intern va fi discutată în capitolele respective de fiziologie.

Componenta dominantă atât a materiei vii, cât şi a tuturor umorilor fiind apa, într-un prim moment vor fi expuse sumar datele elementare privind distribuţia şi rolul ei în organism.

5.1. APA ÎN ORGANISM

Ca principală componentă a materiei vii şi a umorilor organismului, apa îndeplineşte o serie de funcţii complexe. Fiind un constituent indispensabil al materiei vii, ea face oficiul de solvent al substanţelor organice şi anorganice. Apa este pivotul majorităţii proceselor de absorbţie şi excreţie şi reprezintă, în acelaşi timp, mediul în care se desfăşoară procesele de biosinteză şi biodegradare caracteristice organismelor vii. Prin calităţile sale fizice (căldura specifică şi de evaporare mare), ea asigură desfăşurarea normală a mecanismelor homeostazice, făcând po-

sibilă supraviețuirea organismului într-un mediu continuu variabil și adesea agresiv. Detalierea acestor funcții va fi reluată în cadrul capitolelor ulterioare.

5.1.1. REPARTIȚIA APEI ÎN ORGANISM

Conținutul în apă al organismului uman adult variază între 56—60%, ceea ce reprezintă 40—42 de litri pentru un subiect de 70 kg. Acest volum se repartizează în două mari sectoare: *intracelular* și *extracelular* (fig. 71).

Apa intracelulară intră sub formă legată în constituția diferitelor structuri celulare și îndeplinește, sub formă liberă, rolul de mediu de dispersie în citoplasmă; reprezintă aproximativ 40% din greutatea corporală (28 de litri la un adult de 70 kg).

Apa extracelulară, repartizată în compartimentele descrise mai sus sub genericul de mediu intern, reprezintă aproximativ 20% din greutatea organismului (14 litri la un adult de 70 kg). Acest volum de apă ocupă atât spațiul *intercelular (interstițial),* cât și spațiul *intravascular.*

Apa din spațiul interstițial reprezintă constituentul de bază al plasmei interstițiale, mediul cu care coloniile celulare se află în contact direct și fără de care viața și reactivitatea celulară nu sunt posibile; reprezintă 16% din greutatea corporală (11—12 litri la un adult de 70 kg). Spațiul interstițial, reprezentând o importantă componentă a mediului extracelular, poate fi considerat un adevărat organ de translocație în care concentrația constantă a unei substanțe este dată de raportul dintre intrarea și eliminarea (*clearance*-ul) substanței în cauză.

Spațiul interstițial este format din trei faze:

a) faza fluidă, reprezentată de apă și substanțele micromoleculare adesea disociate;

b) faza macromoleculelor fluide, reprezentată mai ales de proteine serice a căror concentrație reprezintă aproximativ 30—80% din concentrația lor plasmatică și care, datorită impermeanței lor prin membrana capilară, determină presiunea oncotică (coloidosmotică) caracteristică spațiului interstițial (4,5 mm coloană Hg);

c) matricea spațiului interstițial este formată din lanțuri lungi protidice și polizaharidice de diferite forme, dimensiuni și tipuri (de exemplu, acidul hialuronic).

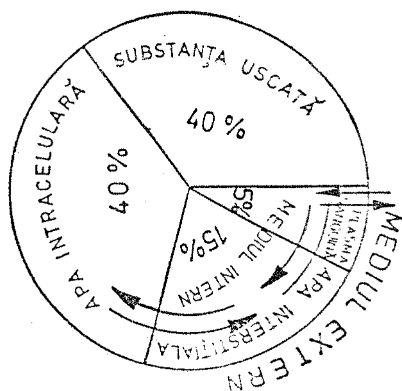


Fig. 71. Repartiție procentuală a apei în organism.

Apa extracelulară repartizată în compartimentul intravascular formează plasma sanguină. Reprezintă aproximativ 4% din greutatea corpului (cca 2,8 litri la un adult de 70 kg). Prin circulația sa, constituie sistemul esențial de legătură dintre mediul intern și cel extern. Tot în compartimentul extracelular sunt incluse lichidele zise transcelulare. Aceste lichide sunt localizate în seroase, sinoviale, umori, secreții și reprezintă sub 1% din greutatea corpului (cca 0,5 litri la adultul de 70 kg).

Conținutul în apă al organismului este departe de a fi uniform repartizat. El depinde de sex, vârstă, starea de nutriție a organismului,

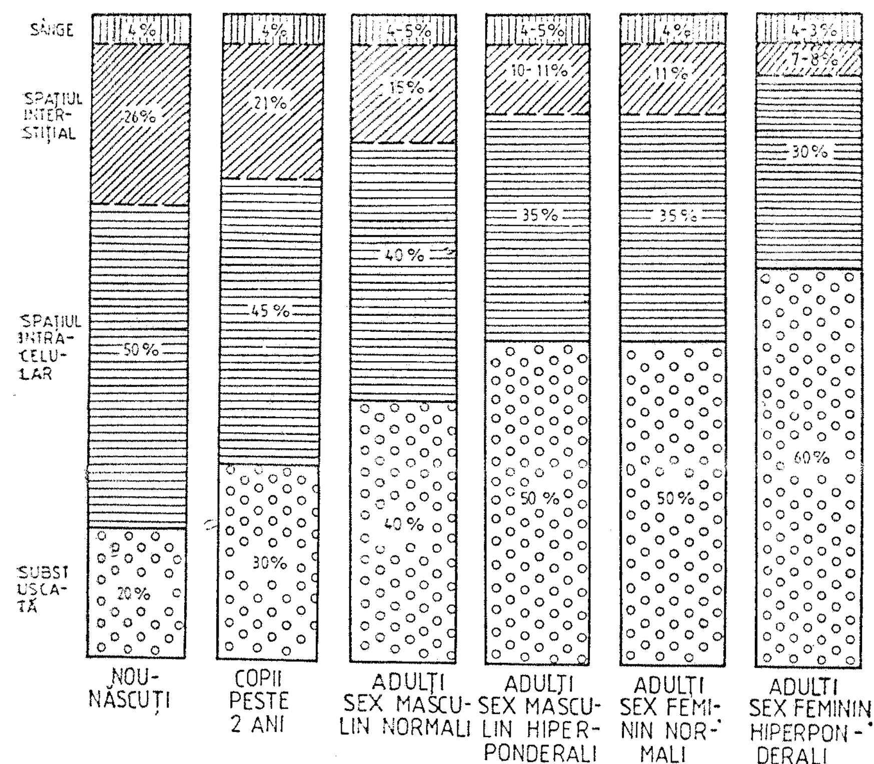


Fig. 72. Repartiție procentuală a apei în organism în funcție de vârstă, sex și conținut apos.

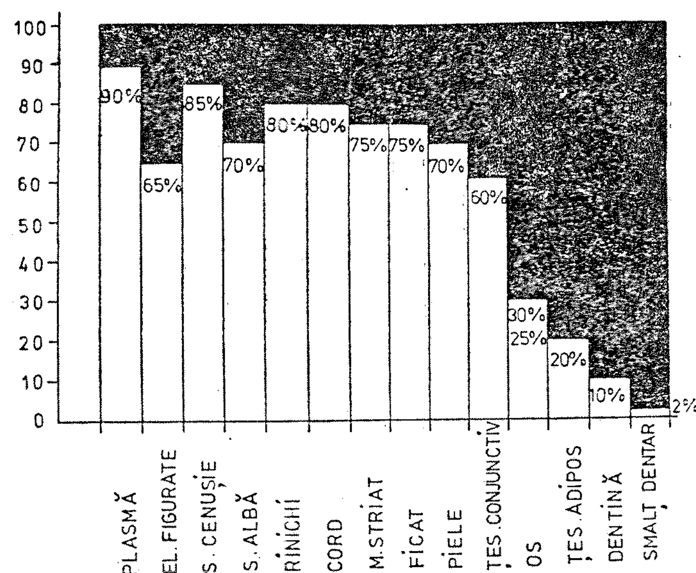


Fig. 73. Conținutul procentual de apă în diverse organe și țesuturi.

organul, țesutul sau sistemul luat în considerație. La sexul feminin conținutul în apă este mai redus (55%) decât la bărbați (60%). Cantitatea de apă scade odată cu înaintarea în vârstă (fig. 72).

Obezitatea, prin excesul de țesut gras hidrofob, se însoțește de o reducere a proporției de apă. Cea mai mare proporție de apă se află la nivelul plasmei sanguine (90%), în timp ce țesutul adipos conține doar 20% iar smalțul dentar doar 0,2% (fig. 73).

Musculatura scheletică conține aproximativ 1/2 din cantitatea totală de apă din organism, pielea aproximativ 1/5, iar sângele doar 1/10.

5.1.2. DEPLASAREA APEI ÎN ORGANISM

În calitate de component fluid principal al organismului, apa se află într-o continuă deplasare, antrenând odată cu ea micro- sau macromoleculele necesare activității organismului sau rezultând din aceasta. Deplasarea apei, dintr-un compartiment în altul al mediului intern, realizează unitatea umorală a organismului. Această deplasare presupune depășirea unor bariere de permeabilitate, reprezentate de membranele celulare și epiteliile ce delimitează compartimentele menționate. Mișcarea apei prin aceste bariere este guvernată, în majoritatea cazurilor, de legile hidrodinamicii. Presiunile hidrostatică, osmotică și coloidosmotică, dictate de conținutul în electroliți și substanțe macromoleculare sunt factori ce de-

termină sensul deplasării apei între diversele compartimente ale organismului. Este de subliniat faptul că mobilitatea apei variază în funcție de bariera ce trebuie traversată. Dacă deplasările la nivel de perete capilar, între plasma sanguină și cea interstițială, se desfășoară nestânjenit, membranele celulare conferă un oarecare grad de autonomie compartimentului intracelular.

Detalierea mecanismelor ce determină deplasarea apei între compartimentele mediului intern se va realiza în capitolele de fiziologie a sângelui, a circulației și a excreției renale.

5.1.3. ECHILIBRUL HIDRIC AL ORGANISMULUI

Constanța volumului de apă din organism rezultă din echilibrul ce se realizează între aportul și eliminarea de apă (tabelul XV).

TABELUL XV

Aportul și eliminarea de apă în 24 h

Aport de apă	*ml/24 h*	*Eliminare de apă*	*ml/24 h*
Apă și alte lichide	500—1 500	Urină	600—1 600
Apă din alimente	800—1 000	Evaporare (plămâni, transpirație, perspirație)	850—1 200
Apă endogenă (din oxidări)	200—400	Materii fecale	50—200
Total	1 500—2 900	Total	1 500—3 000

Aportul de apă, realizat mai cu seamă din surse exogene, este controlat prin senzația de sete. Eliminarea de apă pe calea evaporării, dar mai ales prin urină, este controlată prin mecanismele filtrării glomerulare și sistemele neuro-umorale de reglare a reabsorbției tubulare, ce vor fi detaliate în cadrul fiziologiei aparatului excretor.

Reduceri minime ale conținutului hidric (sub 1%) declanșează setea și ingestia consecutivă de apă, diminuând simultan și eliminarea de lichide. Încărcarea cu apă a organismului acționează în sens contrar, diminuând ingestia și mărind diureza (fig. 74).

Ambele reacții compensatoare se produc cu participarea centrilor setei din hipotalamusul lateral, pe de o parte, și a hormonilor antidiuretic și aldosteron, implicați în reglarea hidroelectrolitică, pe de altă parte. Eliberarea lor este determinată de variațiile osmolarității și volumelor lichidiene extra- și intracelulare induse fie de ingestia exagerată sau redusă de apă și săruri, fie de pierderile mari lichidiene prin diureză, diaree, vărsături sau transpirații.

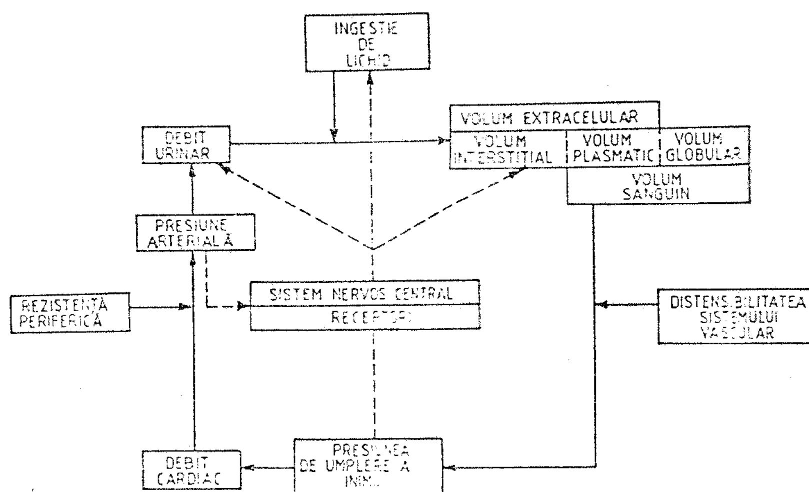


Fig. 74. Reglarea volumelor extracelular şi plasmatic în funcţie de ingestia de lichide.

Reacţii neuro-endocrine similare pot apărea după administrare intravenoasă de soluţii hiper- sau hipotone. În general, hiperosmoza provocată de pierderile mari lichidiene, de ingestia insuficientă de apă sau exagerată de sare se însoţeşte de uscăciunea mucoasei bucale, apariţia senzaţiei de sete şi ingestia de apă, dublată de stimularea secreţiei de ADH, în vederea activării resorbţiei tubulare de apă, ca principalele modalităţi de restabilire a echilibrului hidric.

Scăderea presiunii osmotice determinată de ingestia crescută de lichide sau insuficientă de săruri, din contră, reduce secreţia de ADH, concomitent cu eliberarea crescută de aldosteron, pentru a asigura eliminarea excesului de apă şi reţinerea sodiului în organism.

La rândul lor, modificările volemice întregesc reacţiile neuro-endocrine provocate de hipo- sau hiperosmoză, cu descărcări compensatoare de factor natriuretic atrial şi prostaglandine renale cu rol reglator asupra activităţii sistemului renină-angiotensină-aldosteron, la nivelul tubilor renali. Atât factorul natriuretic atrial, cât şi prostaglandinele cresc excreţia tubulară de sodiu şi apă prin mecanisme diferite. În timp ce factorul natriuretic atrial eliberat sub influenţa distensiei auriculare inhibă secreţia de renină şi formarea de angiotensină aldosterono-eliberatoare, prostaglandinele provoacă natriureză şi kaliureză prin mecanismul direct al vasodilataţiei de la nivelul zonei medulare renale. Efectele natriuretice astfel realizate contribuie, alături de inhibarea ingestiei de lichide şi secreţiei de ADH şi aldosteron, la excreţia renală crescută de sodiu şi apă din timpul hipervolemiei. Reacţii inverse de scădere a

secreţiei de factor natriuretic atrial dublate de activarea secreţiei de ADH şi a sistemului renină-angiotensină-aldosteron se produc în caz de hipovolemie, cu răsunetul corespunzător hidroelectrolitic. În felul acesta, atât variaţiile presiunii osmotice, cât şi cele volemice sunt urmate de reacţii neuro-endocrine compensatoare, de restabilire şi menţinere a echilibrului hidric în limite normale.

Echilibrul hidric reprezintă un factor decisiv în homeostazia generală a organismului. Existenţa unui volum constant de apă asigură *izotonia* (presiunea osmotică constantă de 300 mOsm/l sau 7,6 atm) şi *izoionia* (egalitatea dintre suma sarcinilor pozitive cu cele negative, de cca 155 mEq/l cationi şi, respectiv, anioni). Ambele proprietăţi sunt caracteristici de bază ale mediului intern.

5.1.4. PERTURBĂRI ALE ECHILIBRULUI HIDRIC

Modificările echilibrului hidric pot îmbrăca fie forma unui bilanţ negativ (deshidratare), fie cea a unui bilanţ pozitiv (hiperhidratare). În funcţie de compartimentul interesat, deshidratările şi hiperhidratările pot fi extracelulare, celulare sau globale.

Deshidratările extracelulare sunt legate, de obicei, de pierderea sodiului plasmatic (regim alimentar cu restricţie sodată, vărsături, diaree, fistule intestinale, transpiraţii profuze, nefroză, insuficienţa corticosuprarenalei etc.). Reducerea presiunii osmotice favorizează eliminarea apei din mediul extracelular.

Deshidratările predominant celulare apar în febră şi în retenţiile sodate (hiperaldosteronism).

Deshidratările globale apar în suprimarea ingestiei de lichide sau eliminările masive de apă (diabet insipid).

Hiperhidratările extracelulare pot fi normotone (când se reţin simultan apa şi sodiul), hipotone (când este vorba de o încărcare predominant apoasă) sau hipertone (când încărcarea este predominant sodată).

Hiperhidratarea celulară este, de obicei, de tip mixt, cuplată cu o deshidratare extracelulară.

Hiperhidratarea globală are aspectul unei adevărate intoxicaţii cu apă.

Se descriu şi tulburări mixte, cum ar fi, de exemplu, cazul retenţiei sodate, în care hiperhidratarea extracelulară este cuplată cu o deshidratare celulară. În deficitul sodat, deshidratarea extracelulară este însoţită frecvent de o hiperhidratare intracelulară.

5.1.5. MĂSURAREA DISTRIBUŢIEI APEI ÎN ORGANISM

Cunoaşterea cantităţii de apă din organism, precum şi a variaţiilor sale în sensul hiperhidratării sau al deshidratării, reprezintă un element important de diagnostic, atitudine terapeutică şi prognostic. Cântărirea zilnică sau stabilirea bilanţului hidric (ingestie/excreţie) aduc informaţii importante cu privire la echilibrul hidric al pacientului. Date mult mai

precise şi, prin aceasta, mai utile aduc însă tehnicile de determinare a spaţiilor hidrice din organism.

Determinarea spaţiilor hidrice se realizează în principiu prin *metoda diluţiei*. Se injectează într-unul dintre compartimentele hidrice o cantitate de substanţă (Q). După un interval de timp necesar difuziunii uniforme a substanţei se determină concentraţia realizată (C) în volumul dat (V). Din relaţia:

$$C=\frac{Q}{V} \quad (1)$$

rezultă că:

$$V=\frac{Q}{C} \quad (2)$$

Substanţe. Pentru a putea fi utilizată în astfel de determinări, o substanţă trebuie să îndeplinească o serie de condiţii generale, şi anume: să fie inocuă; să difuzeze uniform în spaţiul măsurat; să fie inertă din punct de vedere metabolic; să nu aibă un echivalent endogen; să nu modifice presiunea osmotică; să nu se fixeze pe elementele figurate din sânge, pe alte celule sau pe albumine; să poată fi determinată cantitativ.

În afara acestor condiţii, o substanţă utilizată trebuie să rămână un timp suficient în interiorul compartimentului respectiv fără a difuza în afara sa. Datorită acestui fapt, pentru determinarea spaţiului intravascular se folosesc substanţe cu moleculă mare ce nu traversează membrana capilară, în timp ce pentru determinarea spaţiului extracelular trebuie folosite substanţe cu dimensiuni moleculare suficient de reduse pentru a traversa membrana capilară, dar nu şi pe cea celulară. Pentru spaţiul hidric total se vor utiliza substanţe micromoleculare difuzibile prin ambele membrane.

a) **Determinarea spaţiului intravascular.** Spaţiul intravascular total (volemia) este alcătuit din două volume distincte: volumul plasmatic (VP) şi volumul globular (VG). Volumul globular (VG) reprezintă aproximativ 45% din volumul total de sânge. Acest volum procentual eritrocitar, numit şi hematocrit (Ht), se determină prin centrifugare. Din sângele venos, recoltat pe cristale de amestec anticoagulant de oxalaţi sau pe heparină, se încarcă, cu ajutorul unei pipete Pasteur, tuburile gradate Winthrope, cu lumen foarte îngust. După centrifugare standard, de 30 de minute la 3 000 r/m, repetată până în momentul în care nivelul sedimentului nu se mai modifică, se citeşte direct la limita inferioară a stratului cenuşiu de leucocite volumul procentual al masei hematice sedimentate. Valoarea obţinută se consideră a fi egală cu hematocritul, cu toate că, de fapt, stratul hematic mai conţine circa 3—8% plasmă interstiţială. Hematocritul venos, astfel determinat şi utilizat curent în laborator ca măsură a cantităţii de hematii din sânge, este în general mai redus faţă de hematocritul arterial, reprezentând cam 91% din hematocritul somatic (hematocrit venos=hematocrit somatic×0,91).

Valorile normale ale hematocritului variază la adulţi în funcţie de sex (46,5±5% la bărbaţi şi 42±5% la femei). Variaţii fiziologice mai

apar şi în funcţie de vârstă. Nou-născuţii, cu poliglobulia caracteristică vârstei, au un hematocrit de 56%, în timp ce la vârsta copilăriei apar oscilaţii între 35 şi 45%. Variaţii fiziologice în sensul creşterii se întâlnesc şi în poliglobulia de altitudine. În condiţiile unor stări patologice, cum ar fi anemiile, hematocritul scade, în timp ce poliglobuliile din tuberculoză sau alte boli respiratorii cronice determină creşteri ale indicatorului. Şocul, prin fenomenele de hemoconcentraţie, se însoţeşte de creşteri ale hematocritului.

Determinarea volumului plasmatic (VP). Substanţe utilizate: coloranţi (roşu de Congo, albastru Evans), albumină marcată cu ^{131}I (RISA), substanţe macromoleculare (polivinilpirolidon — PVP).

Tehnică: se injectează i.v. o cantitate cunoscută de substanţă (de exemplu, albastru Evans 1—3 ml soluţie 0,5% sau RISA 10—15 μC_i), se aşteaptă 10 minute, se recoltează din altă venă 5 ml de sânge. În plasma probei se determină concentraţia substanţei:

$$VP=\frac{Q}{C} \quad (3)$$

Determinarea volumului globular (VG). Metode directe: se injectează izotopi hematotropi (^{55}Fe, ^{42}K, ^{51}Cr) sau un număr cunoscut de hematii marcate cu izotopi ori de hematii compatibile, dar de grup diferit. Ulterior se află diluţia şi se calculează ca mai sus.

Metode indirecte: prin calcul, utilizând relaţia:

$$VG=\frac{VP\times Ht}{100-Ht} \quad (4)$$

Determinarea volumului total (volemia) (VT). Metode directe: suma volumelor plasmatic şi globular determinate direct:

$$VT=VP+VG \quad (5)$$

Metode indirecte: se poate calcula volemia cunoscând valoarea hematocritului şi a volumului plasmatic determinate direct:

$$VT=\frac{VP}{100-Ht}\cdot 100 \quad (6)$$

b) **Determinarea spaţiului extracelular.** Substanţe: tiocianat de sodiu, inulină, manitol, ^{24}Na, ^{35}Cl etc.

Tehnică: se injectează i.v. 10 ml soluţie tiocianat 1N. După 60 de minute se recoltează probe de sânge şi se determină concentraţia.

c) **Determinarea spaţiului hidric total.** Substanţe: antipirină, uree, sulfamide, apă grea sau tritiată.

Tehnică: se injectează 0,1 ml/kg antipirină soluţie 10%. La 2, 3 şi 4 ore se recoltează probe de sânge, determinându-se concentraţia.

d) **Determinarea spaţiului interstiţial.** Metodă indirectă: spaţiul interstiţial=spaţiul extracelular — VP. (7)

e) **Determinarea spaţiului intracelular.** Metodă indirectă: spaţiul intracelular=spaţiul total — spaţiul extracelular.

5.2. SÂNGELE

Sângele reprezintă un țesut lichid circulant, format din elemente figurate suspendate în plasmă. În calitate de compartiment extracelular conținând plasma sanguină, are, în ciuda volumului său relativ redus, o deosebită importanță funcțională.

Prin cei 5,5 litri de sânge, conținut în medie de organismul adult, se realizează toate sau aproape toate schimburile cu rol nutritiv și de epurare între organism și mediul extern.

În condiții de repaus, aproape jumătate din masa sanguină totală (40—45%) se află cantonată la diverse niveluri, în viscere și plexurile subpapilare, unde circulă extrem de lent, fiind momentan scoasă în afara circulației active. Este vorba de sângele numit stagnant sau de rezervă.

Volumul sanguin total, de 5—5,5 litri, reprezintă aproximativ 1/13—1/14 (6,9—7,4%) din greutatea corporală, ceea ce corespunde la 55—70 g/kg corp, sau într-o exprimare mai riguros funcțională, la circa 2,5—3,2 litri/m^2 suprafață corporală (trebuințele energetice ale organismului sunt condiționate în primul rând de suprafața sa și nu de greutatea propriu-zisă). Din această cantitate, un volum de aproximativ 3,5 litri (55%) este reprezentat de plasmă, restul de 1,5—2 litri fiind ocupat de elementele figurate (45% — hematocrit).

Această apreciere volumetrică a proporției elementelor figurate din sângele total este considerată în prezent unul dintre cele mai sigure criterii de apreciere a normalității conținutului în hematii (mai sigur decât numărătoarea pe lamă).

Determinarea hematocritului și a volumului sanguin total au fost deja prezentate (vezi mai sus).

Masa sanguină variază în funcție de starea fiziologică a organismului. La bărbați, volumul sanguin este cu 10% mai mare față de femei, mai ales pe seama unui volum hematic crescut. Volemia crește în cazul efortului fizic, al temperaturii ambiante crescute, la altitudine, în cursul unor emoții puternice, în jumătatea a doua a sarcinii. Variațiile volemiei* în condiții fiziologice au loc nu numai pe seama creșterii volumului total, ci și pe seama redistribuirii sângelui între diversele sectoare. Se știe că, în mod normal, mușchiul conține cam 40% din volumul sanguin, pielea 30%, viscerele 25%, coronarele 5%. Efortul fizic determină creșteri mari ale volumului sanguin din segmentele active, cu reducerea în consecință a rezervelor din restul organismului. Se știe, de

* Importanța volemiei (volum sanguin total) în menținerea homeostaziei organismului a determinat și numeroasele încercări de măsurare. Încă de la jumătatea secolului trecut, Welcker utilizează pentru prima cară o metodă directă de determinare a masei sanguine totale, constând din sângerarea totală urmată de stoarcerea și spălarea cu ser fiziologic. Volumul total de sânge era dedus prin compararea colorimetrică a lichidului obținut la sfârșitul manevrei, cu o probă de sânge inițial. Ceva mai târziu, Bischoff utilizează metoda pe criminalii condamnați la moarte prin decapitare. Aceste metode directe, inaplicabile în practica medicală, nu prez.ntă decât un interes istoric.

exemplu, că efortul digestiv este un factor ce influențează negativ activitatea fizică și cerebrală, prin reducerea aportului de sânge în aceste sectoare. Volemia poate crește temporar și în urma unor ingestii masive de apă și săruri minerale sau a unor transfuzii rapide. În condiții patologice, variațiile volemiei sunt deosebit de importante și frecvente. Se întâlnesc hipervolemii prin creșterea volumului globular în policitemia esențială (vera) sau secundară (tuberculoză). Hipervolemii prin creșterea volumului plasmatic apar în ciroza hepatică, hiperaldosteronism. Hipervolemiile cu interesarea ambelor compartimente se întâlnesc în hipertiroidism, leucemii.

Hipovolemiile patologice apar în urma scăderii volumului plasmatic, în vărsături și diaree severă, hipoproteinemie nefrotică, arsuri. Scăderea volemiei din cursul anemiilor se datorează scăderii numărului de hematii, în timp ce hemoragiile determină hipovolemii prin pierderile înregistrate în ambele compartimente sanguine. Majoritatea variațiilor masei sanguine, precum și compensarea rapidă a acestora se realizează printr-o serie de deplasări corespunzătoare ale apei dinspre compartimentul plasmatic spre compartimentul interstițial și invers. Principalul factor care condiționează aceste deplasări este existența membranei capilare, cu proprietăți de membrană semipermeabilă dializantă. Trecerea apei din vase în interstiții este sub dependența unor mecanisme tensio-osmoreglatoare locale și generale.

5.2.1. FUNCȚIILE SÂNGELUI

Rolul esențial al sângelui în homeostazie este subliniat de multitudinea funcțiilor pe care le realizează.

Într-o succintă și desigur incompletă enumerare, sângele are funcții: circulatorie, respiratorie, nutritivă, excretorie, de menținere a echilibrului hidroelectrolitic, de termoreglare, în protecția organismului etc.

Prin compoziția și substanțele active vehiculate, sângele participă la reglarea principalelor funcții ale organismului, asigurând totodată caracterul lor unitar.

a) **Funcția circulatorie.** Prin volumul și proprietățile sale fizice și chimice, sângele contribuie la menținerea și reglarea presiunii sanguine. Se știe că presiunea sanguină depinde de masa sanguină. Hipovolemia de natură hemoragică, de exemplu, reduce întoarcerea venoasă și, prin aceasta, debitul sistolic, fapt care determină scăderi importante ale presiunii arteriale, mergând până la colaps vascular. Dimpotrivă, hipervolemiile, cum ar fi cele din ingestia masivă de apă și săruri, din sarcină, sau hipervolemiile din mielomul multiplu (plasmocitom), aduc după ele creșteri ale presiunii arteriale.

Fără a intra în detalii ce nu-și au locul aici, trebuie menționat și rolul prezenței în sângele circulant a cataboliților specifici și nespecifici în determinarea variațiilor de presiune hidrostatică.

b) **Funcția respiratorie.** Sângele realizează transportul de gaze de la plămân la țesuturi, asigurând aportul de oxigen necesar desfășurării

normale a proceselor energetice tisulare. La nivel tisular, cedarea oxigenului este însoțită de preluarea CO_2 rezultat din respirație și transportarea sa către zona de eliminare alveolo-capilară.

Transportul sanguin al gazelor se realizează în formă liberă sau fixată, atât în plasmă, cât și în hematii.

c) **Funcția excretorie.** Se realizează prin faptul că sângele este principalul, dacă nu chiar unicul, transportor al cataboliților de la nivel tisular la nivel de organe excretoare. Prin sânge se transportă, spre zonele de eliminare, uree, acid uric, amoniac, compuși cetonici, bioxid de carbon, acid lactic etc. — substanțe rezultate din metabolismul glucidic, lipidic și protidic, a căror acumulare la nivel tisular se însoțește de fenomene toxice.

d) **Funcția nutritivă.** Sângele reprezintă și principalul mijloc de legătură între țesuturi și organele de absorbție a principiilor alimentare. Prin sânge sunt vehiculate spre locul de utilizare glucoza, aminoacizii și lipidele, care asigură desfășurarea normală a metabolismului tisular.

e) **Funcția de menținere a echilibrului hidroelectrolitic.** Una dintre condițiile fundamentale ale homeostaziei organismului — menținerea echilibrului hidroelectrolitic în cele trei compartimente ale mediului intern — se realizează cu intervenția nemijlocită a sângelui. Comunicarea largă, prin cei 6 300 mm² de suprafață capilară ce se interpun între compartimentul plasmatic și cel interstițial, face ca oricare modificare de compoziție a unuia să se repercuteze la nivelul celuilalt și invers. De fapt, sângele reprezintă singura posibilitate de comunicare cu exteriorul a mediului intern și, prin aceasta, principalul mijloc de menținere a echilibrului fizico-chimic ce condiționează desfășurarea normală a proceselor vitale. Se știe că acest echilibru este menținut prin mecanisme tensio-osmoreglatoare locale, reprezentate de echilibul Starling, și generale, neuro-hormonale.

f) **Funcția de termoreglare.** Menținerea temperaturii constante a organismului — homeotermia — reprezintă un element de bază al homeostaziei generale, condiționând viteza și randamentul reacțiilor metabolice. Acționând ca element de bază în procesele de acumulare și disipare ale energiei termice, sângele joacă un rol central în termoreglare.

g) **Funcția de apărare.** Sângele reprezintă o importantă barieră în calea agresiunii antigenice. Această funcție este realizată prin intermediul unor proteine specifice (anticorpi), precum și prin intermediul elementelor figurate specializate (leucocitele).

h) **Funcția de reglare a principalelor funcții ale organismului.** Sângele intervine, prin proprietățile sale fizico-chimice și prin substanțele active conținute, în reglarea funcțiilor circulatorii, digestive, excretorii etc.

i) **Asigurarea unității organismului.** Realizând o cale de legătură directă între cele mai diferite sisteme și țesuturi, sângele reprezintă, alături de sistemul nervos, un mijloc de asigurare a simultaneității de acțiune a acestor organe și sisteme, simultaneitate ce condiționează adaptarea la condițiile mediului ambiant.

5.2.2. PROPRIETĂȚILE FIZICO-CHIMICE ALE SÂNGELUI

Ca orice corp din natură, sângele beneficiază de o serie de proprietăți de ordin fizic și chimic, cum ar fi culoare, densitate, temperatură, vâscozitate, pH etc., a căror constanță reprezintă adesea una dintre condițiile de menținere a homeostaziei.

Culoarea. Culoarea sângelui îi este conferită de prezența pigmentului respirator, a hemoglobinei din hematii. Culoarea hemoglobinei variază în funcție de starea sa chimică. La nivelul arterelor, unde hemoglobina este saturată cu oxigen 100% (19,5 volume O_2%), predominanța oxihemoglobinei determină culoarea roșie aprinsă a sângelui. În teritoriul venos, unde saturația în O_2 abia atinge 60% din capacitatea de fixare a hemoglobinei (12,5—14%), cantitatea mare de hemoglobină redusă conferă culoarea roșie închisă sângelui venos. Diferențele de saturație în oxigen explică de altfel și diferențele de culoare dintre sângele din zonele cu circulație activă și sângele zonelor cu circulație lentă, cu grad redus de oxigenare.

Densitatea. Densitatea sângelui depinde de cantitatea și densitatea substanțelor solvite, precum și de numărul de elemente figurate.

Pentru determinarea densității sângelui se utilizează o serie de metode densitometrice.

Valorile normale ale densității sângelui total sunt de 1 061 la bărbați și 1 057 la femei, față de 1 027 pentru plasmă și 1 000 pentru apă. Variațiile densității sângelui pot apărea atât în condiții fiziologice, cât și în condiții patologice. Variații fiziologice apar în cursul ingestiei sau pierderii de lichide. Este de remarcat că, din acest punct de vedere, copiii prezintă o labilitate deosebită, capacitatea lor de compensare a acestor variații fiind în general redusă. Variații patologice: scăderi ale densității sângelui pot apărea în cursul hipoproteinemiilor determinate de reducerea sintezei de proteine la bolnavii hepatici, de pierderile prin filtrul glomerular deteriorat la bolnavii renali, de reducerea aportului alimentar în foamea prelungită. Scăderi similare pot apărea și prin reducerea numărului de elemente figurate, ca în cazul anemiilor. Creșteri ale densității sângelui pot apărea prin hiperproteinemie — în cazul mielomului multiplu, prin creșterea numărului de elemente figurate — în cazul poliglobuliilor, în deshidratările de diverse cauze (vărsături, diaree, transpirații profuze), în hemoconcentrările din cadrul șocului.

Temperatura. Temperatura sângelui variază în medie între 37,7°—38°C, cu un maximum de 40°C la nivelul hilului hepatic și un minimum de 36°C în plămân și pe scrot. Variațiile de temperatură ale sângelui din zonele profunde spre cele superficiale reprezintă exteriorizarea fenomenelor de termoreglare, prin care excesul de energie termică produs în țesuturile active este transportat la periferie și cedat mediului exterior în cantități ce depind de temperatura ambiantă (vezi termoreglarea).

Vâscozitatea. Și astăzi, dintre toate definițiile vâscozității, cea care exprimă cel mai bine fenomenul rămâne cea dată de Isaac Newton, după care vâscozitatea ar fi „lipsa de alunecare între straturi vecine de

fluid". Prin frecarea dintre moleculele diverselor substanțe din sânge, precum și dintre sânge și perete, sunt generate forțe de coeziune ce se opun curgerii sângelui. În felul acesta, rezistența opusă de sânge forțelor ce îl propulsează în patul vascular este direct proporțională cu vâscozitatea. Această relație face din vâscozitatea sângelui una dintre condițiile hidrodinamice de o importanță funcțională deosebită.

Valoarea vâscozității condiționează rezistența periferică și, prin aceasta, însăși presiunea arterială. În același timp, faptul că forțele de frecare dintre peretele vascular și sânge sunt mai mari decât forțele de frecare din interiorul coloanei de lichid face ca și în circulația laminară a sângelui să existe diferențe nete de viteză de deplasare. Viteza axială este mai mare decât cea parietală. Acest fapt ușurează schimburile parietale, prelungind contactul sânge-perete vascular. Este de subliniat că vâscozitatea sângelui reprezintă și unul dintre factorii excitabilității cardiace (vezi capitolul de fiziologie a circulației).

Dintre metodele de determinare a vâscozității sângelui, frecvent este utilizată compararea vitezei de deplasare a sângelui cu cea a apei în tuburi capilare. În acest scop se utilizează vâscozimetrul Hess și Oswald. *Valori:* vâscozitatea apei fiind egală cu unitatea, vâscozitatea sângelui este de 4,7 la bărbați și 4,4 la femei, cu o medie de 4,6. Prezența elementelor figurate reprezintă factorul principal în determinarea vâscozității sângelui. Vâscozitatea plasmei este de numai 1,86. *Variații:* anemiile și hemoragiile determină frecvent scăderi ale vâscozității sângelui, însoțite de fenomene de tahicardie. Creșterile vâscozității sângelui pot apărea, de exemplu, prin creșterea numărului de elemente figurate (poliglobulii, leucemii). Aceste creșteri ale vâscozității, mărind rezistența periferică, creează condiții de suprasolicitare cardiacă, care pot evolua spre insuficiență cardiacă cu decompensare.

5.2.3. PRESIUNEA OSMOTICĂ ȘI PRESIUNEA COLOIDOSMOTICĂ

În condițiile unei membrane semipermeabile ce separă două lichide de concentrații diferite, se știe că presiunea osmotică este acea forță, pe unitate de suprafață, care, aplicată de partea cu concentrație crescută a membranei, este suficientă pentru a împiedica difuzarea apei dinspre soluția slab concentrată, spre acea parte. Valoarea presiunii osmotice a sângelui este condiționată de concentrația substanțelor difuzibile din plasmă, fie ele disociabile (Na^+, K^+, Ca^{2+} etc.) sau nu (glucoză). În condiții normale, presiunea osmotică este determinată în majoritate (93%) de concentrația sodiului.

Presiunea coloidosmotică (oncotică) se poate defini ca fiind presiunea osmotică conferită sângelui de proteinele din plasmă. Ceea ce caracterizează acest parametru fizic în cazul sângelui este faptul că, pe când substanțele difuzibile pot traversa endoteliul capilar permițând echilibrarea diferențelor de presiune, în cazul proteinelor nedifuzibile echilibrarea unei diferențe de presiune între cele două compartimente nu poate avea loc decât prin circulația apei.

Determinarea presiunii osmotice se realizează în mod curent prin măsurarea unor constante fizice condiționate de această presiune, cum ar fi punctul crioscopic, presiunea de vapori, punctul de fierbere etc.

Determinarea presiunii coloidosmotice (oncotice) se realizează cu ajutorul osmometrelor. În principiu, un osmometru constă dintr-un sac de colodiu fixat la partea inferioară a unui tub gradat. Scufundând sacul în care s-a introdus plasma într-un recipient cu apă, presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmei determină pătrunderea apei în sac. Se citește nivelul la care ajunge apa în tubul gradat.

Valori normale (exprimare): valoarea presiunii osmotice se exprimă în osmoli/litru sau mai frecvent în miliosmoli/litru. Un miliosmol reprezintă produsul dintre concentrația milimolară a substanței solvite și plasmă și numărul de particule pe care această substanță le eliberează prin disociere în soluție apoasă. Această exprimare subliniază faptul că presiunea osmotică a unei soluții este condiționată nu atât de concentrația și greutatea moleculară a substanței, cât de numărul de molecule. Din această cauză, în cazul sângelui, presiunea osmotică este determinată în primul rând de clorura de sodiu și nu de glucoză, cu toate că prima se află în concentrație mult mai redusă.

În condiții normale, presiunea osmotică a sângelui atinge valori de cca 285 mOsm/l, ceea ce ar corespunde unui punct crioscopic de —0,56°C sau unei presiuni de 6,7 atmosfere. Valoarea normală a presiunii oncotice a plasmei este de 300—400 mm apă sau 25—28 mmHg.

Presiunile osmotică și coloidosmotică ale plasmei sanguine reprezintă un factor important în menținerea echilibrului hidroelectrolitic al organismului la nivelul tuturor compartimentelor. Acest echilibru se menține prin mecanisme tensio-osmoreglatoare locale și generale. Principalul mecanism tensio-osmoreglator local este reprezentat de echilibrul Starling care, acționând la nivelul întregului pat capilar, reglează schimburile dintre compartimentul plasmatic și cel interstițial.

5.2.4. ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC, REACȚIA SÂNGELUI

Plasma este o soluție apoasă de baze și acizi care disociază, eliberând ioni de hidrogen și hidroxil.

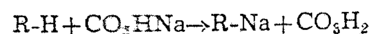
$$pH = -\log C_{H^+}$$

Neutralitatea chimică se obține la un pH de 7. În cazul plasmei, la o concentrație de ioni de hidrogen de 10^{-7}, pH-ul va fi egal cu 7,4, cu variații între 7,30 și 7,42, ceea ce corespunde unei ușoare alcalinități; pH-ul intracelular este ceva mai apropiat de neutralitate, variind între 7,0 și 7,2.

Menținerea pH-ului sanguin este de o importanță deosebită pentru organism, având în vedere faptul că în cursul metabolismului rezultă mari cantități de H^+ ce tind să reducă pH-ul sub limitele foarte strânse în care el este compatibil, cu desfășurarea normală a proceselor vitale.

Determinarea acestui parametru sanguin, asupra importanţei căruia este inutil să insistăm, se realizează printr-o multitudine de metode, dintre care mai importante sunt:

a) *calcularea rezervei alcaline* reprezintă metoda cea mai convenabilă de investigare a echilibrului acido-bazic. În principiu, metoda constă din determinarea cantităţii de bicarbonat din sânge. Se ştie că principalul tampon sanguin este sistemul bicarbonat/acid carbonic. Pe măsură ce în circulaţie sunt aruncaţi acizi organici sau anorganici tari, cu mare putere de disociere, sistemul intervine, transformându-i în săruri neutre şi un acid organic slab — acidul carbonic. Acesta se elimină rapid pe cale respiratorie. Transformarea are loc prin utilizarea bicarbonaţilor din circulaţie:



$$R\text{-}H + CO_3HNa \rightarrow R\text{-}Na + CO_3H_2$$

În circulaţie există o cantitate de bicarbonaţi cunoscută sub numele de rezervă alcalină. Valoarea acesteia reprezintă capacitatea organismului de a combate tendinţa la acidoză şi de a menţine constant echilibrul acido-bazic. Între cantitatea de bicarbonaţi din sânge şi cantitatea de acid carbonic, ambele exprimate în volume de CO_2 degajate prin descompunere, există un raport constant:

$$\frac{CO_3HNa}{CO_3H_2} = \frac{60 \text{ vol. } CO_2}{3 \text{ vol. } CO_2} = 20$$

Din această relaţie se poate determina pH-ul sanguin:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{CO_3H^-}{CO_2} \quad \text{(Ecuaţia Henderson-Hasselbach)}$$

Astfel, este de la sine înţeles de ce determinarea cantităţii de bicarbonaţi (rezerva alcalină) reprezintă un important indicator privind echilibrul acido-bazic şi capacitatea de tamponare a organismului.

Valorile normale ale rezervei alcaline sunt de 45—50 volume $CO_2\%$ pentru sângele venos. Din păcate, în varianta sa originală metoda este frecvent criticată pentru lipsa unei standardizări satisfăcătoare. Datorită acestui fapt se recomandă utilizarea unor variante perfecţionate;

b) *metoda micro-Astrup* combinată cu utilizarea nomogramei Siggard-Andersen reprezintă cea mai precisă tehnică disponibilă actualmente pentru determinarea pH-ului sanguin. În sângele arterial sau capilar recoltat etanş se determină direct pH-ul înainte şi după echilibrarea cu două presiuni diferite de CO_2. Valorile obţinute permit calculul presiunii parţiale a CO_2 în sângele subiectului, al rezervei tampon totale, precum şi al excesului de bază. Utilizarea acestei determinări permite o ajustare fină şi adecvată a eventualelor dezechilibre acido-bazice.

5.2.4.1. Variaţiile fiziologice ale pH-ului sanguin

Având în vedere cât de reduse sunt variaţiile pH-ului sanguin în condiţii normale, este lesne de înţeles de ce orice abatere de la limitele citate mai sus are un rol extrem de important pentru desfăşurarea nor-

mală a proceselor biochimice din organism. Se ştie că orice scădere a pH-ului sub 7,3 şi a rezervei alcaline sub 40 volume $CO_2\%$ echivalează cu intrarea organismului în acidoză. La pH 7 apare starea comatoasă, iar la 6,8 — moartea. Creşterea pH-ului peste 7,42 determină intrarea organismului în alcaloză. La pH 7,6—7,8 apare coma, iar la pH 8 survine decesul.

În condiţii fiziologice există posibilitatea unor uşoare variaţii ale echilibrului acido-bazic, rapid compensate şi fără repercusiuni asupra stării generale. Se ştie că digestia gastrică, prin pierderea unei mari cantităţi de H^+ se însoţeşte de alcaloză. Digestia intestinală, prin pierderile mari de bicarbonaţi în sucul pancreatic şi intestinal, determină o uşoară tendinţă la acidoză. În cursul nopţii, reducerea schimburilor respiratorii şi acumularea CO_2 determină acidoza de somn, mai evidentă spre sfârşitul nopţii. Vârstele tinere şi foarte tinere se însoţesc de o tendinţă spre alcaloză; pH-ul crescut la 7,4—7,42 cu o rezervă alcalină de peste 72 volume $CO_2\%$ favorizează anabolismul şi procesele de creştere ale organismului. La vârstele înaintate, înrăutăţirea condiţiilor de hematoză pulmonară şi de schimb tisular, alături de alte alterări generale ale metabolismului, determină o tendinţă la acidoză. Aceasta poate deveni importantă mai ales când se suprapune peste acidoza de somn. Astfel se explică de ce decesele bătrânilor au loc, de obicei, în primele ore ale dimineţii, când organismul este pus în cele mai proaste condiţii metabolice. Tendinţa la acidoză a organismului vârstnic poate fi privită şi ca favorizând apariţia mai frecventă a neoplasmului. Se ştie că, după teoria lui Otto Warburg, cancerul ar fi determinat de devierea anaerobiotică a metabolismului.

Efortul fizic reprezintă o altă cauză de acidoză, datorită acumulării de cataboliţi acizi şi, mai ales, de acid lactic. Această acidoză de efort este nefavorabilă vârstelor tinere. Conform legii lui Peters — între creştere şi alcalinitate se stabileşte o proporţionalitate directă. Datorită acestui fapt, până la vârsta de 16—18 ani se interzice practicarea eforturilor fizice grele şi susţinute. Prin acidoza provocată, aceste eforturi pot duce la fenomene de subdezvoltare fizică şi chiar psihică.

5.2.4.2. Mecanismele menţinerii echilibrului acido-bazic

Reglarea şi menţinerea echilibrului acido-bazic se realizează prin mecanisme fizico-chimice ce apelează la sistemele tampon sanguine şi mecanisme biologice specifice anumitor organe, cum ar fi plămânul, ficatul, rinichiul, pielea etc.

a) **Mecanisme fizico-chimice (sistemele tampon):** se ştie că cei doi termeni ai oricărui sistem tampon sunt reprezentaţi fie de un acid slab şi sarea sa cu o bază puternică, fie de o bază slabă şi sarea sa cu un acid tare. Sistemul tampon acţionează în sensul reducerii amplitudinii variaţiilor de pH. În prezenţa unui acid tare, sistemul tampon îl transformă în sarea corespunzătoare, formând cantităţi echivalente de acid slab. Fiind puţin disociabil, acesta determină o acidifiere a mediului mult redusă faţă de cea determinată de acidul tare.

În organism există cinci sisteme tampon importante, și anume: sistemul bicarbonat/acid carbonic; sistemul hemoglobină redusă/hemoglobinat de potasiu; sistemul oxihemoglobină/oxihemoglobinat de potasiu; sistemul fosfat monosodic/fosfat disodic; sistemul proteine acide/proteine alcaline.

Dintre mecanismele implicate în tamponarea excesului de sarcini acide, o importanță deosebită prezintă așa-zisul fenomen Hamburger. Acest mecanism presupune intervenția sistemului acid carbonic/bicarbonat și a sistemelor hemoglobinice în scopul transformării CO_2 rezultat din arderile tisulare în bicarbonat de sodiu. Reprezentând principala posibilitate de neutralizare a acidului carbonic, precum și principala sursă de bicarbonat, fenomenul condiționează neutralizarea acizilor organici nevolatili (acid lactic, beta-oxibutiric, acetilacetic) rezultați din metabolismele intermediare. Mecanismul se bazează pe faptul că oxihemoglobina se comportă ca un acid puternic, cu capacitate mare de disociere. Prin disociere, oxihemoglobina se transformă în hemoglobină redusă, care se comportă ca un acid slab. În acest mod se realizează o variație de pH intrahematic care, prin diferențe de sarcină electrică, determină o suită de fenomene de membrană. După cum fenomenul are loc la nivel tisular sau la nivel de plămân, se vorbește despre un fenomen Hamburger direct, periferic, și un fenomen Hamburger indirect, pulmonar.

Fenomenul Hamburger direct are loc la nivel tisular (fig. 75). În plasma de la nivelul capilarelor tisulare pătrunde bioxidul de carbon rezultat din arderile tisulare. Ajuns în mediu apos, bioxidul de carbon se transformă în acid carbonic, care disociază în ioni bicarbonat și hidrogen ioni, ce tind să reducă pH-ul. La același nivel, plasma conține cantități importante de clorură de sodiu disociată.

Simultan are loc o trecere a oxigenului solvit din plasmă spre țesuturi. Scăderea presiunii parțiale a O_2 alături de acidifierea determinată de bioxidul de carbon degajat, precum și de temperatura crescută favorizează, la nivelul hematiei încărcate cu oxigen, disocierea oxihemoglobinatului de potasiu (principala formă de transport a oxigenului), cu eliberare de oxigen și formarea hemoglobinatului de K.

Transformarea oxihemoglobinatului de potasiu în hemoglobinat simplu de potasiu se însoțește de creșterea pH-ului de la 6,6 la 6,8. Această variație reprezintă cauza determinantă a tuturor fenomenelor ce urmează. Creșterea pH-ului intrahematic determină atragerea hidrogen-ionilor rezultați din disocierea acidului carbonic plasmatic. Aceștia pătrund în interiorul hematiei, unde deplasează K^+ din combinația cu hemoglobina și determină formarea hemoglobinei reduse. Excesul de K^+ intrahematic determină deplasarea spre interior a unei părți din ionii bicorbonat și clor din plasmă.

În interiorul hematiei se formează bicarbonatul și clorura de potasiu. În același timp, în plasmă se formează bicarbonat de sodiu din ionii bicarbonat și sodiul rezultat din disocierea a noi cantități de NaCl. Formarea bicarbonaților din acid carbonic determină scăderea presiunii

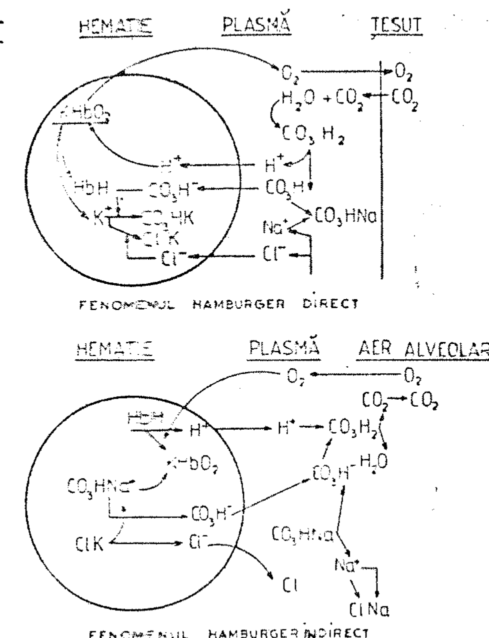


Fig. 75. Fenomenul Hamburger direct, periferic, și indirect, pulmonar.

parțiale a CO_2 din plasmă și duce la pătrunderea a noi cantități de CO_2 din țesuturi în plasmă. În ultimă instanță, se poate considera că în fenomenul Hamburger direct se realizează neutralizarea CO_2 rezultat din arderi, simultan cu cedarea către țesuturi a oxigenului adus de hemoglobină. În felul acesta apar, pe de o parte, cantități de bicarbonați suficiente pentru neutralizarea acizilor tari nevolatili rezultați din metabolism iar, pe de altă parte, marea majoritate a CO_2 se transportă într-o formă neutralizată spre plămâni, unde fenomenul Hamburger indirect contribuie la eliminarea sa pe cale respiratorie.

Fenomenul Hamburger indirect are loc la nivel pulmonar (vezi fig. 75). În capilarele pulmonare, presiunea parțială crescută a oxigenului din plasmă determină pătrunderea acestuia în hematie, unde formează oxihemoglobina. Deplasarea H^+ determină o scădere a pH-ului de la 6,8 la 6,6. Datorită acestui fapt, hidrogenul ionic și ionii de bicarbonat ies din hematie în plasmă. La acest nivel se reface acidul carbonic, care se descompune în CO_2, difuzând spre alveolă și aer. În același timp, clorura de potasiu din hematie disociază în ioni de potasiu, ce refac oxihemoglobinatul de potasiu, și ionii de clor, care ies în plasmă, refăcând clorura de sodiu.

b) **Mecanisme biologice de menținere a echilibrului acido-bazic:**

— *plămânii* intervin în menținerea echilibrului acido-bazic prin eliminarea CO_2 provenit fie din respirația tisulară, fie din tamponarea

acizilor organici nevolatili rezultaţi din metabolismul intermediar. Această eliminare este explozivă, de 20 de ori mai rapidă decât pătrunderea O_2. Orice reducere a eliminării prin permeabilitatea scăzută a membranei alveolo-capilare sau prin scăderea mobilităţii toracice duce la acidoze gazoase. Prin hiperventilaţie se realizează alcaloza gazoasă;

— *rinichii:* mecanismele renale sunt descrise la capitolul respectiv;

— *pielea,* eliminând prin transpiraţie excesul de sarcini acide sau alcaline, reprezintă echivalentul funcţional al unui rinichi;

— *ficatul,* prin funcţia proteoformatoare, ca şi prin funcţiile de oxidare a acidului lactic, de sulfo- şi glucuronoconjugare a cataboliţilor acizi, joacă un rol extrem de important în echilibrul acido-bazic al organismului;

— *tubul digestiv* reprezintă una dintre căile de eliminare a excesului de sarcini acide sau alcaline;

— *aparatul cardio-vascular* îşi aduce contribuţia şi la acest aspect al homeostaziei generale, realizând omogenizarea şi transportul sarcinilor în exces spre organele cu rol de eliminare.

5.2.4.3. Variaţiile patologice ale pH-ului sanguin

Cunoscând principalul mecanism de formare a rezervei alcaline, precum şi faptul că pH-ul sanguin este condiţionat de raportul bicarbonaţi/acid carbonic, devine posibilă explicarea câtorva dintre mecanismele ce determină variaţii fiziologice şi patologice ale pH-ului sanguin. Aceste variaţii apar fie în sensul acidozei, fie variaţiile patologice ale echilibrului acido-bazic în sensul alcalozei.

Acidoza. În esenţă, acidozele se datorează scăderii valorii raportului bicarbonat/acid carbonic din cadrul ecuaţiei Henderson-Hasselbach. Aceste scăderi pot apărea fie prin creşterea cantităţii de acid carbonic, fie prin scăderea cantităţii de bicarbonaţi. Din acest punct de vedere, acidozele pot fi gazoase sau negazoase.

— *Acidozele gazoase* apar prin acumularea CO_2 în circulaţie. Se întâlnesc în afecţiunile respiratorii, cu reducerea suprafeţei de schimb alveolo-capilare (fibroze, bronhopneumonii). Apar, de asemenea, în afecţiuni ce se repercutează asupra dinamicii respiratorii. În cazul obezităţii, reducerea excursiei toracice scade posibilitatea eliminării de CO_2. O situaţie similară este şi cea din cazul acidozei de somn.

— *Acidozele negazoase* sunt scăderi ale rezervei alcaline ce apar prin eliminarea excesivă de bicarbonaţi (transpiraţii profuze, vărsături incoercibile, diaree, insuficienţă renală, fistulă biliară). În aceeaşi direcţie acţionează şi consumul excesiv de bicarbonaţi, cu scopul de a neutraliza acizii produşi în cantităţi mari (diabet, efort fizic).

Alcaloza. Poate fi gazoasă sau negazoasă (metabolică).

— *Alcalozele gazoase* apar în hiperventilaţiile pulmonare, când se produc eliminări excesive de CO_2. Astfel de situaţii sunt uneori create în mod voit în cursul probei de hiperpnee voluntară, utilizată ca mijloc de activare şi explorare în electroencefalografie.

— *Alcalozele negazoase* sunt de origine metabolică. Ele pot apărea, de exemplu, în hipokaliemii, când scăderea potasiului circulant face ca la nivel de tub renal distal reabsorbţia sodiului să se producă exclusiv prin schimb cu ionii de hidrogen. Astfel de alcaloze pot apărea şi prin aport excesiv de substanţe alcaline în alimente (regim vegetarian).

5.2.5. HEMATIILE

Din cei aproximativ 5—5,5 litri de sânge, aproape pe jumătate (2,3—2,5 litri) sunt reprezentaţi de hematii.

Faţă de acest volum eritrocitar considerabil, restul elementelor figurate din sânge, în ciuda importantelor funcţii pe care le îndeplinesc, reprezintă o fracţiune cantitativ redusă. Astfel, leucocitele circulante întrunesc un volum total de 25 ml, în timp ce trombocitele sunt neînsemnate din acest punct de vedere.

Utilizând microscopul descoperit în 1674, Anthony van Leeuvenhoock remarcă pentru prima oară prezenţa în sânge a unor corpusculi coloraţi, în formă de discuri biconcave, care, la nivel de capilare, sunt antrenaţi într-o circulaţie de tip laminar. El reuşeşte, cu mijloacele primitive de care dispunea, să aprecieze dimensiunea lor ca fiind aproximativ a milioana parte din diametrul unui grăunte de nisip marin. Această valoare, cca 10 µm, este uimitor de apropiată de cea reală.

În 1682, Swammerdam obsearvă şi publică faptul că intestinul este perfuzat de corpusculi cu conţinut lichid. Ceva mai târziu, în 1687 Malpighi descrie prezenţa în sânge a unor globule de „grăsime" de culoare roşie coral. Ulterior, Charles Robin le denumeşte hematii, de la grecescul *„haima"* (sânge).

5.2.5.1. Date de morfologie funcţională

Formă. Hematiile sunt elemente celulare anucleate, având forma unor discuri bi- sau uniconcave (fig. 76). Această formă este comparată adesea cu cea a unui biscuit de şampanie. Prezenţa concavităţii le conferă o serie întreagă de avantaje funcţionale, cum ar fi, de exemplu, echidistanţă şi suprafaţă de schimb maximă, asociate cu o mare rezistenţă la variaţiile de presiune osmotică. Hematia este capabilă să treacă prin mari modificări de volum, fără ca integritatea membranei să fie periclitată.

Eritrocitul se caraterizează, în general, printr-o plasticitate deosebită. Orice forţă de ordinul a $3 \cdot 10^{-8}$ dyne este capabilă să-l deformeze. Astfel de forţe apar la nivelul circulaţiei capilare, unde eritrocitul ia adesea forme variate (ciupercă, paraşută etc.). Datorită acestei plasticităţi, eritrocitul poate traversa pori de 2,3—3 µm, fără a fi distrus. Această plasticitate se pierde odată cu îmbătrânirea celulei.

Tonicitatea mediului influenţează, de asemenea, forma hematiei, datorită proprietăţii acesteia de a se comporta ca un osmometru. Plasat într-un mediu hiperton, eritrocitul se retractează, devenind foarte plat. În medii hipotone el se umflă, prezentând iniţial o formă de dom şi

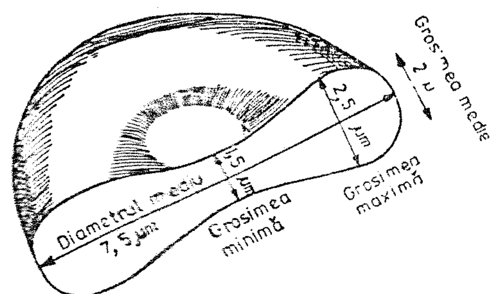


Fig. 76. Aspectul tridimensional al eritrocitelor normale (microscopie electronică stereoscan).

Suprafața medie (SEM) = 130 μm^2 (120 - 140)
Indicele de sfericitate (IS) = 3,4 (2,4 - 4,2)

apoi o formă sferică. Volumul său crește până la atingerea valorii critice de hemoliză. În acest moment, în membrană apar pori de peste 100 Å diametru, prin care hemoglobina iese din celulă. După pierderea pigmentului, membrana golită își reia forma biconcavă, iar porii dispar. Această „fantomă celulară" a fost utilizată în studiile privind transportul transmembranar.

Alături de aceste variații normale, forma eritrocitului poate prezenta variații patologice, ce constituie elemente prețioase de diagnostic hematologic (sferocite, ovalocite, siclocite etc.) (fig. 77).

Dimensiune. Hematiile suspendate în plasmă au un diametru de 7,5—8,3 µm, care scade odată cu înaintarea în vârstă a celulei. Grosimea atinge valori de cca 1,7 µm, iar volumul eritrocitar prezintă valori de 87±5 μm^3. Suprafața unei hematii este de 125—145 μm^2, ceea ce corespunde, pentru totalul hematiilor circulante, unei suprafețe de 2 500 m^2 afectate proceselor de schimb gazos. În condiții patologice pot apărea

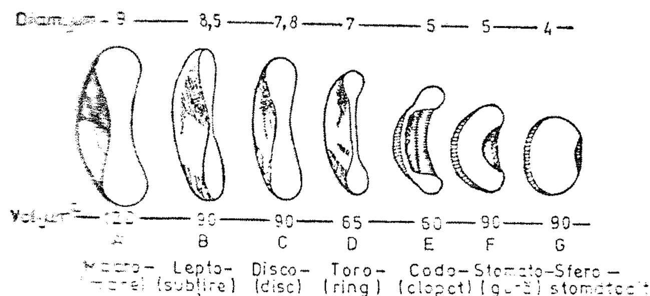


Fig. 77. Profile de eritrocite (după Bessis, 1972). *A:* Anemie pernicioasă. *B:* Icter obstructiv. *C:* Hematie normală. *D:* Anemie hipocromă. *E:* Talasemie. *F:* Stomatocitoză. *G:* Sferocitoză ereditară.

hematii de dimensiuni anormale, cum ar fi macrocitele, microcitele etc. Anizocitoza este termenul utilizat pentru a indica variabilitatea dimensiunilor eritrocitare datorită apariției hematiilor tinere, de dimensiuni mari.

Reprezentarea grafică a distribuției procentuale a diametrelor celulare (curba Price-Jones) este folosită pentru descrierea acestei variabilități. Predominanța diametrelor mari trădează reacția medulară compensatorie caracteristică în unele anemii hemolitice. Principalii indici eritrocitari sunt incluși în tabelul XVI.

TABELUL XVI

Constante și indici eritrocitari

Constantă	*Calcul*	*Valoare normală*	*Creșteri*	*Scăderi*
Volumul eritrocitar mediu (VEM)	$VEM = \frac{Ht \times 10}{E}$	80—94 μm^3	94 — macrocitoză	80 — microcitoză
Hemoglobina eritrocitară medie (HEM)	$HEM = \frac{Hb \times 10}{E}$	25—32 µg	32 — când VEM este crescut	25 — anemie feríprivă severă
Concentrația medie Hb eritrocitară (CHEM)	$CHEM = \frac{Hb \times 100}{Ht}$	32—36 g/dl masă eritrocitară	nu există	30 — anemie feríprivă
Grosimea eritrocitară medie (GEM)	$GEM = \frac{4\ VEM}{\pi\ (DEM)^2}$	1,7—2,5 µm	2,5 — sferocitoză	1,7 — platicitoză
Suprafața eritrocitară medie (SEM)	$SEM = \frac{\pi\ (DEM)^2}{2} + \frac{VEM}{DEM}$	120—130 μm^2	120 — microcitoză	130 — macrocitoză
Indicele de culoare (Valoarea globulară — VG)	$\frac{Hb\%\ determinată}{Hb\%\ normală}$ $VG = \frac{Nr.\ hematii\ determinat}{Nr.\ hematii\ normale} = \frac{Hb\%}{E \times 2}$ (E=primele două cifre ale numărului de hematii/mm^3)	0,85—1,15 μm^3	0,85 — hipocromie	1,15 — hipercromie

Culoare. Privite la microscopul obișnuit, hematiile suspendate au o culoare roșie-portocalie, determinată de prezența hemoglobinei. Zona centrală este mai palidă, datorită grosimii reduse a celulei. La microscopul cu contrast de fază ele apar gălbui, cu o ușoară nuanță de roșu brun.

Conținutul în hemoglobină al hematiei nu poate fi modificat decât în sensul scăderii. Hipocromia este considerată ca reală atunci când paloarea centrală depășește 1/3 din diametrul celulei. Culoarea roșie-portocalie aprinsă este caracteristică oxihemoglobinei din sângele arterial. Carbohemoglobina și hemoglobina redusă din sângele venos au o culoare mai închisă. Carboxihemoglobina ce apare în intoxicațiile cu oxid de carbon are o culoare roșie deschisă, în timp ce methemoglobina este roșie brună.

Structura hematiei. Element celular anucleat, hematia este formată dintr-o membrană și un conținut. Membrana hematică este o formațiune bistratificată, formată din particule proteice de 80—100 Å, înglobate într-o masă lipidică. Suprafața externă prezintă numeroase microextruzii fine — la hematiile tinere și mult dezvoltate — la hematiile în curs de îmbătrânire. Suprafața internă prezintă numeroase particule de 70—200 Å (cca 500/µm²), precum și filamente cu diametrul de 100 Å orientate spre citoplasmă, formând rețeaua internă descrisă clasic sub numele de stromă globulară. În ochiurile stromei se așează hemoglobina sub forma unor particule cu diametrul de 65 Å, mai concentrate la periferie.

Numărul de hematii. În condiții normale, numărul de hematii atinge la bărbat cifra de 5 100 000—500 000/mm³ sânge, în timp ce la femeie variază în jurul valorii de 4 600 000±500 000/mm³ sânge. Rolul esențial al hematiilor în transportul de oxigen către țesuturi justifică atenția deosebită ce se acordă variațiilor acestor constante.

Fără a mai discuta metodele de apreciere a cantității de hematii, este necesar să se insiste asupra semnificației funcționale a acestor variații.

Creșterile numărului de hematii pot fi de natură fiziologică sau patologică. La vârstele tinere, caracterizate printr-un consum exagerat datorită proceselor de creștere, numărul de hematii depășește valorile de mai sus. În aceeași categorie a variațiilor normale, intră și valorile mari întâlnite la sexul masculin. Viața la altitudine, în condițiile unei reduceri a presiunii parțiale a O_2 atmosferic, determină poliglobulia de altitudine. Poliglobulii de tip funcțional pot apărea și în urma efortului fizic, prin hemoconcentrație, în emoții, în stările de deshidratare. Poliglobulii patologice apar frecvent în bolile însoțite de hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiența cardiacă, tuberculoza pulmonară etc.

Scăderile numărului de hematii pot apărea, de asemenea, în condiții fiziologice sau patologice. Scăderile fiziologice ale numărului de hematii pot apărea prin hemodiluție în situația unei ingestii exagerate de apă sau la persoane ce muncesc în condiții de presiune atmosferică crescută (hiperbarism), cum ar fi minerii, chesoniștii, scafandrii. Scăderile patologice ale numărului de hematii sunt extrem de frecvente în clinica medicală. Ele pot fi de diverse cauze (hemoragii, icter hemolitic, anemii prin deficit de formare).

Viteza de sedimentare (VSH). Dacă o cantitate de sânge devenit necoagulabil prin recoltare pe soluție de citrat de sodiu este lăsată în repaus, la partea inferioară a vasului se sedimentează elementele figurate cu o viteză ce poate fi determinată prin măsurători la intervale precise. Observat încă din perioada galenică, fenomenul a trezit interesul în secolul al XVIII-lea, când s-au încercat primele explicații. Abia un secol mai târziu s-a observat corelația dintre viteza de sedimentare și numeroase stări patologice. Determinarea vitezei de sedimentare s-a răspândit ca test clinic abia în 1924, când Westergreen a standardizat metoda de determinare, ce-i poartă numele.

În cursul sedimentării se descriu trei faze: (1) faza inițială, în care viteza crește treptat, pe măsură ce hematiile se adună în agregate mari (fișicuri, rulouri); (2) faza de decantare, în care viteza de coborâre este maximă și practic constantă, corespunzând sedimentării rapide a rulourilor formate; (3) faza de coborâre lentă (sinereză), în cursul căreia viteza de coborâre scade treptat, ajungând la zero.

Sedimentarea este afectată de două procese. Primul este de ordin biologic, fiind reprezentat de formarea agregatelor de hematii în formă de rulou (fișic). Acest proces depinde de factori plasmatici și globulari. Al doilea este de natură fizică, fiind reprezentat de sedimentarea agregatelor formate.

Factorii plasmatici: dimensiunea agregatelor eritrocitare depinde în mare măsură de prezența unor proteine plasmatice. Dintre aceste proteine, unele (fibrinogenul, alfa$_2$-macroglobulinele, imunoglobulinele M, A și G, alfa$_1$-glicoproteinele), favorizând agregarea, măresc VSH. Astfel se explică accelerarea VSH în stările în care sunt crescute globulinele serice (infecții acute și cronice, boli hepatice, nefroze etc.) sau fibrinogenul (menstruație, sarcină). Pe de altă parte, albuminele inhibă formarea de rulouri. Odată adsorbite pe hematii, ele fixează la rândul lor diferiți anioni (acizi grași, lizolecitine) ce acționează asupra membranei hematice accelerând VSH abia după saturarea albuminei. Formarea agregatelor depinde de forțele de repulsie electrostatică dintre hematii. Se consideră că albuminele ar acționa mărind numărul sarcinilor electronegative, în timp ce globulinele, neutralizând această încărcare, ar favoriza sedimentarea. La aceste efecte repulsive ar contribui și constanta dielectrică a plasmei, a cărei creștere favorizează agregarea. Astfel se explică de ce creșterea vâscozității determină accelerarea VSH. Datorită calităților particulare prezentate, fibrinogenul și globulinele contribuie la vâscozitatea plasmei de 2—5 ori mai mult decât albuminele.

Factorii eritrocitari: mărimea, densitatea și, prin urmare, sedimentarea rulourilor sunt influențate de numărul, morfologia și conținutul hemoglobinic al hematiilor. VSH este invers proporțional cu hematocritul. Anizocitoza, determinând formarea de rulouri neuniforme, poate determina sedimentarea în straturi. Echinocitoza, sferocitoza, leptocitoza împiedică formarea de agregate, încetinind viteza de sedimentare, ca și în cazul hipocromiei. Reducerea numărului de grupări sialice electro-

negative la exteriorul membranei accelerează VSH. Este de subliniat afectarea VSH de prezența unor substanțe medicamentoase.

Metoda de determinare (tehnica Westergreen): sângele venos (0,8 ml) se recoltează pe nemâncate în 0,2 ml soluție 3,8 g% citrat de sodiu. Se aspiră amestecul într-un tub Westergreen standard (lungime: 30 cm; diametru intern: 2,5 mm, până la diviziunea 200 mm. Tubul se lasă în poziție verticală și se citește nivelul de separare la o oră și la două ore. (Valori normale: 1—3 mm/oră la bărbați; 4—7 mm/oră la femei).

5.2.5.2. Date funcționale privind hematopoieza

Filogenie. Pe scară animală, hemoglobina apare la paramecium. Hematiile apar la viermi. Hematiile anucleate apar la anelide.

Ontogenie. Până în luna a V-a a vieții embrionare nu există cavități osoase. În consecință, sediul proceselor de hematopoieză suferă o deplasare în etape succesive (fig. 78):

— etapa mezoblastică (0—2 luni): hematiile nucleate mari, caracteristice acestei perioade se formează în insulele de țesut mezenchimatos de la nivelul sacului vitelin;

— etapa hepatică (2—5 luni): în această perioadă hematopoieza este preluată de ficat, splină, timus și ganglionii limfatici, care produc hematii anucleate;

— etapa medulară: începând cu luna a V-a a vieții embrionare se dezvoltă măduva osoasă roșie (hematogenă). La naștere, ea atinge o greutate de 70—80 g (ocupă în întregime cavitățile osoase) și este capabilă să preia total hematopoieza. La vârsta de aproximativ 4 ani încep să apară cantități semnificative de măduvă galbenă nefuncțională. În jurul vârstei de 18 ani, măduva roșie atinge greutatea adultă de 2 500 g. Cel mult 50% din această cantitate este necesară pentru acoperirea necesarului curent de hematii. Datorită acestui fapt, transformarea treptată și reversibilă în măduvă galbenă și ulterior fibrozarea (măduvă cenușie), ce apar în cursul vieții, nu afectează esențial numărul de elemente figurate. Măduva hematogenă activă este localizată la nivel de vertebre, stern, coaste, precum și în epifizele proximale ale femurului și tibiei.

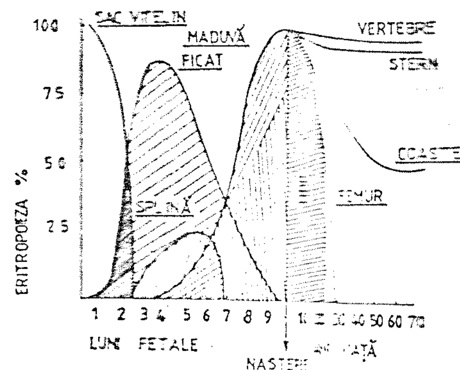


Fig. 78. Ontogenia eritropoiezei.

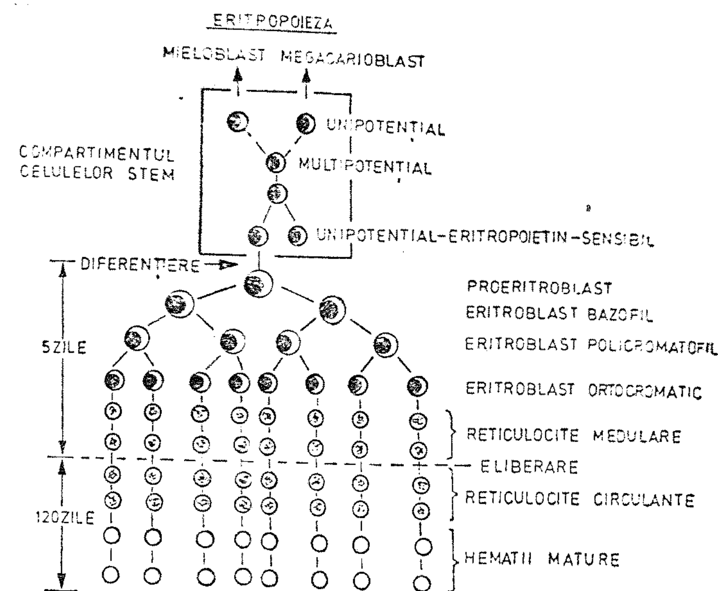


Fig. 79. Model dinamic de eritropoieză. Se observă compartimentul celulelor stem și diferențierea în stadii succesive.

Cinetica eritropoiezei. Pornind de la celula primordială și trecând prin dezvoltarea normoblastică spre hematia adultă, seria eritrocitară reprezintă un tot unitar în dezvoltare. Totalitatea celulelor eritropoietice și a eritrocitelor adulte este privită astăzi, prin prisma unei concepții hematologice moderne și unitare, ca reprezentând un organ funcțional dispersat, dar unic. Pentru definirea sa, se utilizează larg termenul de *eritron*. Ca orice alt organ și sistem, acest ansamblu este specializat în producerea și utilizarea pigmentului respirator. Orice modificare funcțională adaptativă sau patologică apărută la nivelul unei verigi a sistemului determină reacții compensatorii de ansamblu, similare cu cele din alte organe și sisteme. Elementele celulare componente ale eritronului vor fi prezentate în ordinea cronologică a apariției lor (fig. 79):

a) *Celula primordială* este denumită și celulă matcă (celulă stem). Identitatea sa a fost mult discutată, criteriile morfologice de identificare nefiind bine definite. Conform teoriei uniciste, celula matcă reprezintă un element multipotențial, capabil să devină capul de serie atât în eritropoieză, cât și în leuco- sau trombopoieză. La nivel de măduvă, celulele de acest tip ar forma un *„pool“* cu două compartimente: primul compartiment este format din celule multipotențiale, cu *turnover* lent (rezervă), iar al doilea este format din celule programate unipotențial și care dau naștere rapid fie seriei roșii, fie seriei albe. Programarea aces-

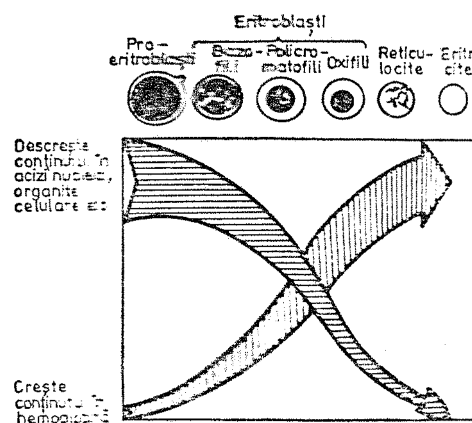


Fig. 80. Evoluția histo-chimică a precursorilor eritrocitari în cursul eritropoiezei.

tor celule este determinată de apariția în micromediul inductor de hematopoieză a unor factori specifici (de exemplu, eritropoietina; BPA — factorul promotor de puseu secretat de macrofage; CSF — factorul stimulator de colonii).

b) *Pronormoblastul*, apărut prin diviziunea celulei stem, trăiește 20—40 de ore, după care intră în prima mitoză a seriei eritrocitare.

c) *Normoblastul bazofil* conține incluziuni de feritină și trăiește 20—30 de ore, după care intră în a doua mitoză a seriei.

d) *Normoblastul policromatofil* este prima celulă mobilă a seriei și conține urme de hemoglobină. Are o durată de viață de 20—30 de ore. Prin a 3-a mitoză a seriei dă naștere celulei următoare.

e) *Normoblastul ortocromatic*, având o durată de viață de aproximativ 4[illegible] de ore, se încarcă în proporție de 80% cu hemoglobină (fig. 80).

Celulele descrise până în prezent formează așa-zisa serie normoblastică organizată în măduva roșie sub forma unor unități anatomo-funcționale denumite și insule eritroblastice. Acestea se formează în jurul a 1—2 celule centrale, de-a lungul cărora se așează spre periferie, în ordinea apariției, diferitele tipuri de normoblaști. Aceștia stabilesc contacte strânse cu celula-doică.

f) *Reticulocitul:* normoblastul ortocromatic matur se desprinde de prelungirile celulei reticulare centrale și stabilește un contact strâns cu fața externă a endoteliului capilar. Ulterior are loc traversarea endoteliului spre lumenul capilar. În cursul acestei traversări se produce expulzia finală a nucleului. Durata de viață este de 1—3 zile, în cursul cărora trece printr-un proces de maturație, reprezentat de sinteza restului de 20% hemoglobină și pierderea tuturor organitelor prin autofagie și ejecție.

Eliberarea în circulație a elementelor figurate este controlată semnificativ de bariera hemato-medulară, alcătuită din endoteliul sinusurilor vasculare și numeroase celule macrofage. Traversarea acestei bariere este un fenomen mai degrabă *transcelular*, decât unul intercelular, fapt ce asigură controlul strâns al maturității și normalității celulelor eliberate. Eritropoietina, factorul stimulator de colonii (CSF) și trombopoietina, pe lângă rolul de a stimula producerea elementelor seriei specifice, reprezintă și semnale ce determină eliberarea rapidă a rezervelor deja formate.

g) *Eritrocitul matur:* element final al seriei roșii, eritrocitul matur se formează în 5 zile, din care 3 zile și 3 mitoze sunt necesare formării reticulocitului medular. În organism se găsesc cca 330×10^9 hematii adulte/kg, cu o viață medie de 120 de zile.

Reglarea eritropoiezei. Eritropoieza este o funcție controlată printr-un dublu mecanism de conexiune inversă *(feed-back)*. Semnalul reglator poate pleca fie din țesuturile deservite de hematii (*feed-back* funcțional), fie din însăși hematii (*feed-back* prin produs final).

Feed-back funcțional: masa hematică este un organ cu funcție de transport al O_2 către țesuturi. Încă din 1878, Paul Bert a reușit să demonstreze faptul că scăderea presiunii parțiale a O_2 în aerul inspirat stimulează producerea de hematii. În 1951, Birkhill demonstrează efectul inhibitor exercitat de creșterile presiunii parțiale a oxigenului. Este dovedit astfel faptul că eritropoieza poate fi stimulată sau inhibată, în funcție de necesitățile de oxigenare a țesuturilor și de disponibilul de oxigen din aer. Această reglare se realizează, pe de o parte, prin acțiunea de tip hormonal a eritropoietinei, iar, pe de alta, printr-un ansamblu de stimuli neuro-umorali.

Faptul că hipoxia ar genera un factor umoral capabil să stimuleze eritropoieza a fost sugerat pentru prima oară, în 1906, de Carnot și Deflandre. În 1950, Reisman obține primele dovezi ale existenței eritropoietinei. Cercetările ulterioare nu au putut demonstra însă decât intervenția sa în condițiile patologice ale anemiilor hipoxice. Abia în 1966, Adamson, cu metode foarte sensibile, a reușit să evidențieze paralelismul dintre concentrația plasmatică a eritropoietinei și cea a hemoglobinei. Aceste date au permis afirmarea rolului eritropoietinei în reglarea eritropoiezei normale.

Din punct de vedere chimic, eritropoietina este o alfa-globulină, nedializabilă, termostabilă, cu Mr de 39 000—70 000. Conține acid sialic, putând fi distrusă de neuroaminidază și tripsină. Gruparea activă pare a fi reprezentată de triptofan. Factorul declanșator în producerea acestui hormon este hipoxia celulară. Sediul de producere a eritropoietinei este încă subiect de discuții. Sunt excluse cu siguranță din această activitate doar inima, creierul și ficatul. Cercetările lui Jacobson (1957) și Westerman (1967), evidențiind insensibilitatea la hipoxie a animalului nefrectomizat și eliberarea de eritropoietină în cursul respingerii transplantului renal hipoxiat, au demonstrat rolul major al rinichiului în eliberarea hormonului. Se pare însă că oxistatul tisular nu este reprezentat numai de rinichi. La pacienții anefrici persistă o eritropoieză bazală, care presupune intervenția unor surse extrarenale de eritropoietină (probabil, țesutul celular subcutanat).

Mecanismul de secreție a hormonului este și el controversat. Conform uneia dintre ipoteze, hormonul ar fi secretat ca atare din celulele hipoxiate ale aparatului juxtaglomerular renal. Alți autori consideră că hipoxia ar exalta o enzimă proteolitică tisulară care, eliberată în circulație, ar reacționa asupra unei proteine precursoare plasmatice (eritropoietinogen), determinând formarea hormonului activ. În fine, după o a treia ipoteză, hipoxia ar împiedica formarea unui factor eritropoietin-inhibitor, care suprimă, în condiții de oxigenare suficientă, activitatea eritropoietinei produse continuu. Absența inhibitorului lasă hormonul activ.

Eritropoietina permite ajustarea producției de hematii în funcție de nevoi. Acțiunea sa are loc în limite foarte largi, hormonul putând determina creșterea numărului de hematii de la 1/2 la de 10 ori valoarea normală. Mecanismul acestei acțiuni nu se situează la nivelul mitozelor eritroblastice, numărul acestora rămânând același. Eritropoietina accelerează maturarea normală, a cărei durată scade de la 5 zile la 2—4 zile (fig. 81).

Stimulii neuro-umorali. Observații făcute de savantul român Cantacuzino, la începutul secolului, sugerau posibilitatea ca resturile de hematii distruse să constituie un mijloc de stimulare hipotalamică. La rândul său, hipotalamusul ar reacționa stimulând eritropoieza printr-un mecanism nervos puțin cunoscut. Această ipoteză a fost reluată de Halvorsen și Felman (1966), Mirand (1968), în cursul unor cercetări privind asocierea tumorilor cerebrale cu policitemia. Datele obținute demonstrează faptul că stimularea hipotalamică induce eliberarea eritropoietinei. Există, de asemenea, observații privind faptul că producerea

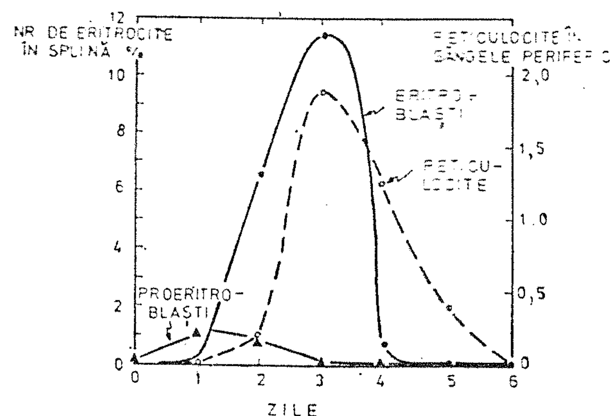


Fig. 81. Efectul eritropoietic al unei injectări unice de eritropoietină pe o splină de șoarece, inactivată din punct de vedere eritropoietic prin hipertransfuzie prealabilă (după Filmanovicz, 1961).

de eritropoietină și eritropoieza ar putea fi reglate reflex prin stimularea corpusculilor carotidieni. Se pare că și efectul eritropoietic al unor hormoni hipofizari ar fi legat de modificarea eliberării de eritropoietină renală.

Feed-back prin produs final: existența acestui tip de mecanism a fost postulată în urma cercetărilor privind efectele activatoare ale hemolizatului asupra eritropoiezei. Resturile de hematii distruse ar putea avea un efect activator direct asupra măduvei hematogene. Acest fapt ar explica de ce în anemiile hemolitice eritropoieza compensatoare este mai puternică decât cea din anemiile prin hemoragii. Totuși, nu este exclus, așa cum s-a arătat mai sus, ca acest efect să fie mediat prin eliberarea de eritropoietină renală.

Alături de acest tip de *feed-back* pozitiv s-a descris și un *feed-back* negativ, în cursul căruia creșterea numărului de hematii (policitemia) ar deprima eritropoieza. Acest efect, obținut experimental prin hipertransfuzarea animalelor, s-ar datora eliberării unui factor inhibitor al eritropoiezei, de la nivel renal.

Rezumând, datele actuale unanim acceptate privind reglarea eritropoiezei în funcție de necesarul de oxigen pot fi reunite ca în schema alăturată (fig. 82).

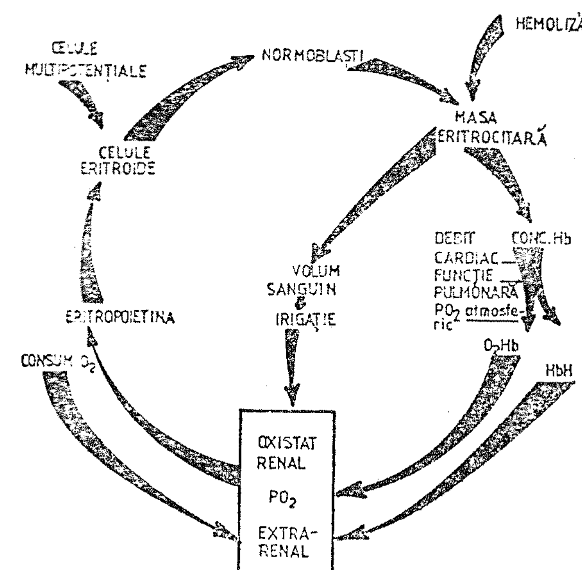


Fig. 82. Reglarea eritropoiezei în funcție de necesarul de oxigen.

Așa cum se poate observa, este acceptat faptul că principalul factor de stimulare a eritropoiezei este eritropoietina secretată la nivelul oxistatului reprezentat de rinichi și sursele extrarenale. Secreția depinde de presiunea parțială a oxigenului tisular care, la rândul său, depinde de relația dintre consumul local și aportul de oxigen. Aportul este condiționat de masa eritrocitară activă — rezultantă a echilibrului dintre producerea și distrugerea hematiilor. Variațiile masei eritrocitare determină concentrația hemoglobinei transportoare de oxigen. Eficacitatea hemoglobinei în transportul de gaze depinde, la rândul său, de condițiile de oxigenare (debit cardiac, capacitate respiratorie, presiunea oxigenului atmosferic), precum și de afinitatea pigmentului față de oxigen. Alături de acești factori, compensarea consumului de oxigen depinde și de factori hemodinamici generali (volum sanguin) și locali (iritația tisulară). Ori de câte ori oxistatul este stimulat prin hipoxie, creșterea producției de eritropoietină determină creșterea masei eritrocitare, ameliorarea aportului de oxigen și, prin aceasta, satisfacerea necesarului.

Compoziția hematiei. Hematia conține:

— apă: reprezintă 60% din conținutul hematic;

— hemoglobină: formează 34% din reziduul hematic;

— lipide: reprezintă 0,7% din reziduul uscat, sau 5,1 mg/ml masă eritrocitară. Din această categorie fac parte: fosfolipide — 2,93 mg, plasmalogen — 0,56 mg, colesterol — 1,20 mg și acizi grași — 2,01 mg/ml masă eritrocitară;

— proteine: reprezintă 10% din reziduul uscat. Hematia conține, printre altele, 5—7 μmol aminoacizi liberi/ml, 4 μmol uree/ml, precum și cantități apreciabile de nucleotide;

— glucide: formează 0,5% din reziduul uscat, sunt reprezentate de glucoză — 3,7 μmol/ml și acid lactic 7,8 μmol/ml;

— săruri minerale: ating concentrația de 307 mEq%, din care Na^+ — 21 μmol/ml, K^+ — 155 μmol/ml, Cl^- — 78 μmol/ml, Ca^{2+} — 2 μmol/ml etc.

5.2.5.3. Sinteza hemoglobinei

Prin rolul său de pigment respirator, hemoglobina reprezintă compusul ce asigură funcția majoră a eritrocitului — transportul de gaze. În condiții normale, concentrația pigmentului atinge valori de 16 g/dl sânge pentru bărbați și 14 g/dl la femei. Aceasta revine în medie la valori de 29 μg/hematie sau 34 g la 100 ml masă hematică.

Din punct de vedere chimic, hemoglobina este o cromoproteină cu greutatea moleculară de 68 000. Molecula sa globulară este formată din patru subunități, fiecare cu Mr de 17 000. Fiecare unitate este formată dintr-o grupare prostetică, *hem*, fixată pe câte o grupare polipeptidică aparținând proteinei purtătoare, denumită *globină* (fig. 83).

Hemul joacă rol de grupare prostetică și pentru mioglobină, catalază, peroxidază, triptofan pirolază. Din punct de vedere chimic, este format dintr-un atom de fier (Fe^{2+}) fixat în centrul unui nucleu tetra-

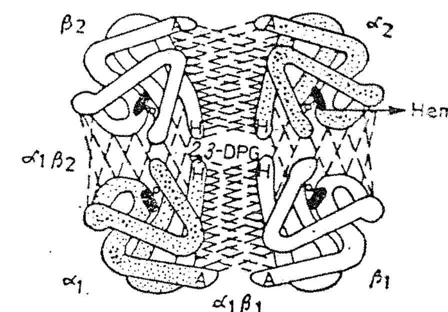


Fig. 83. Tetramerul de hemoglobină și legăturile necovalente dintre catene (după Vîlcu, 1977).

pirolic — același ca pentru clorofilă și vitamina B_{12}. Pe acest nucleu se află substituite în poziția beta 8 reziduuri: 4 metil, 2 propionat și 2 vinil. Pirolii sunt legați între ei prin punți meten (C—CH=C). În felul acesta se formează un sistem ciclic conjugat, în care legăturile duble asigură stabilitatea prin rezonanță a sistemului, determinând, de asemenea, și culoarea roșie.

În cazul oxihemoglobinei, absorbția spectrofotometrică are loc în lungimile de undă de 376 și 540 nm (secundare), banda principală fiind situată între 412 și 415 nm (banda principală Soret). Ionul de Fe^{2+} se fixează în planul nucleului prin patru legături de conjugare cu azotul pirolic. Perpendicular pe acest plan, deasupra și dedesubt se mai formează două legături, dintre care prima fixează Fe^{2+} de azotul reziduului histidinic al polipeptidului globinic corespunzător. A doua legătură, orientată în sens opus, rămâne liberă în cazul dezoxihemoglobinei sau fixează oxigenul molecular în cazul oxihemoglobinei.

Sinteza hemului. Calea sintezei hemului (fig. 84) este relativ bine cunoscută în urma cercetărilor întreprinse în ultimii 35 de ani. Procesul se desfășoară în șapte etape succesive.

1. *Formarea succinil coenzimei A (SucCoA)* provine mai ales din ciclul Krebs.

2. *Acidul delta-aminolevulinic (ALA)* se formează în prezența ALA sintetazei, cu participarea fierului ca activator. Plecând de la precursor

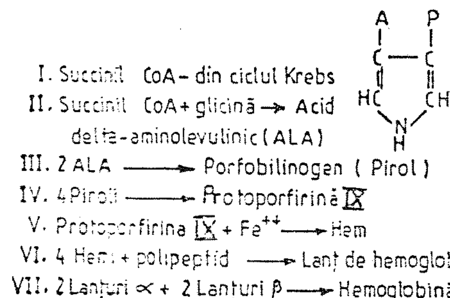


Fig. 84. Etapele sintezei hemului și hemoglobinei.

(SucCoA), reacția trece printr-o etapă intermediară (acid alfa-amino-beta-cetoadipic) rapidă.

3. *Porfobilinogenul (PBG)* apare prin condensarea a două molecule ALA, formând nucleul pirolic sub acțiunea ALA dehidrazei.

4. *Uroporfirinogenul (UPG)* reprezintă nucleul tetrapirolic al hemului. Apar trei izomeri, din care doar izomerul III este utilizat în continuare. Se formează din patru molecule de PBG sub acțiunea unei PBG dezaminaze. UPG în exces se elimină sub formă de uroporfirină urinară.

5. *Coproporfirinogenul (CPG)* apare prin procese de decarboxilare a UPG III. Excesul se elimină, de asemenea, urinar, sub formă de coproporfirină.

6. *Protoporfirina IX (PP IX)* reprezintă forma definitivă a nucleului tetrapirolic, format sub acțiunea unei oxidaze asupra CPG III.

7. *Inserția fierului* în centrul PP IX reprezintă etapa finală a sintezei. Se realizează cu participarea ferochelatazei.

Reglarea sintezei hemului. Sinteza hemului este o reacție unidirecțională, cu două trepte limitante, dintre care cea principală este sinteza acidului delta-aminolevulinic din SucCoA.

Treapta limitantă secundară a lanțului sintetic este etapa sintezei porfobilinogenului (PBG). Controlul vitezei de sinteză este realizat prin produsul final — hemul — care, acumulându-se, exercită efecte inhibitoare la nivelul ambelor trepte limitante. Mecanismul intim al acestui control are substrat genetic, cu participarea sistemului genă operatoare/genă reglatoare.

Sinteza globinei. Structura globinei a fost descrisă, în 1958. de Ingram și Schroeder. Proteina are o structură dimerică, fiind formată în condiții normale din două perechi de polipeptide. Se descriu două lanțuri alfa, cu câte 141 de aminoacizi, și două lanțuri beta, cu câte 146 de aminoacizi. Modificarea secvenței aminoacidice determină apariția lanțurilor de tip gamma (146 de aminoacizi, din care 37 diferiți față de tipul beta), delta (146 de aminoacizi, din care 10 diferiți) sau epsilon. După datele lui Perutz, proteina este dispusă spațial în alfa helix. Ea se caracterizează prin prezența legăturilor imidazol, în pozițiile 63 și 92.

Sinteza are loc la nivel ribozomal, unde se formează lanțurile polipeptidice alfa, beta, gamma și delta. Procesul este controlat de acizii nucleici pe căile obișnuite ale sintezei proteice. Lanțurile alfa și beta se dimerizează spontan. Cei doi dimeri ($alfa_2$, $beta_2$) formează, în prezența hemului, globina caracteristică hemoglobinei A, normală la adulți (fig. 85).

Alături de hemoglobina tip A, în care globina are formula dimerică $alfa_2$ $beta_2$, s-au mai descris în condiții normale tipurile: A_1, A_2, A_3. Tipul A_2 are formula $alfa_2$ $gamma_2$ și apare la 2,5% din normali. Tipul A_3 apare la vârste înaintate și se pare că are lanțurile beta modificate. În cursul

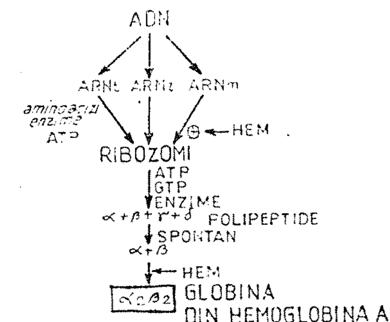


Fig. 85. Mecanismul sintezei globinei normale.

vieții intrauterine, hemoglobina este de tip diferit. S-au descris, astfel, o hemoglobină fetală și una embrionară. În hemoglobina fetală (HbF), globina are formula $alfa_2$ $gamma_2$. Ea formează 80% din hemoglobina nou-născutului și persistă doar în proporție de 1% la vârsta de un an, după care dispare. Pigmentul de acest tip are o capacitate crescută de stocare a oxigenului. Persistența sa, frecventă la rasa neagră, determină apariția thalasemiei. În hemoglobina embrionară de tip U sau Gowers, formula globinei este $alfa_2$ $epsilon_2$.

Orice abatere de la structura normală a globinei determină formarea unor hemoglobine anormale ce stau la baza unei vaste patologii eritrocitare (hemoglobinopatii). S-a descris până în prezent un mare număr de hemoglobine anormale, din care peste 84 sunt bine definite.

În general, hemoglobinopatiile pot fi de două tipuri:

— hemoglobinopatii calitative: hemoglobinele din acest grup sunt anormale prin modificarea secvenței aminoacizilor într-un lanț normal. Acesta este cazul hemoglobinei de tip S, în care acidul glutamic este substituit cu valina. Boala este cunoscută sub numele de siclemie, sau drepanocitoză. O altă formă este hemoglobina C, în care acidul glutamic este substituit cu lizina;

— hemoglobinopatiile cantitative sunt determinate de absența totală a unui lanț polipeptidic normal (exemplu, thalasemia tip beta).

5.2.5.4 Circuitul fierului în organism

Asigurând prin prezența sa unitatea și funcționalitatea moleculei de hemoglobină, fierul reprezintă un microelement esențial proceselor vitale. Cantitatea totală de fier din organism atinge valori de 4±0,5 g.

Această cantitate se compartimentează astfel (fig. 86):

— *fierul hemoglobinic* reprezintă 67% din totalul fierului din organism (2,5—3 g). Hemoglobina conține cca 0,34 g Fe^{2+}, iar 1 ml hematii conține 1 mg Fe^{2+};

— *fierul de depozit* reprezintă cca 27% din total (1 gram). Depozitarea se realizează sub două forme diferite: feritină și hemosiderină. Feritina este o combinație hidrosolubilă în care hidroxidul feros $[Fe(OH)_2]$ se fixează pe o proteină purtătoare (apoferitină). Hemosiderina este, de fapt, feritină parțial hidrolizată și prin aceasta insolubilă;

— *fierul mioglobinic* reprezintă 3,5% din total. În mioglobină, Fe^{2+} se află inclus sub formă de hem, înconjurat de o buclă formată din 150 de aminoacizi;

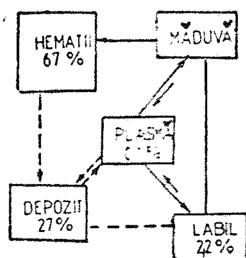


Fig. 86. Distribuţia fierului în organism.

— *compartimentul labil* este reprezentat de Fe^{2+} aflat în curs de a traversa membrana normoblaştilor. Cantitatea de Fe^{2+} aflată în acest compartiment este de 0,08 g (2,2%);

— *fierul din enzimele oxidative* asigură desfăşurarea activităţii acestora şi reprezintă 0,2% din total, sau 0,008 g;

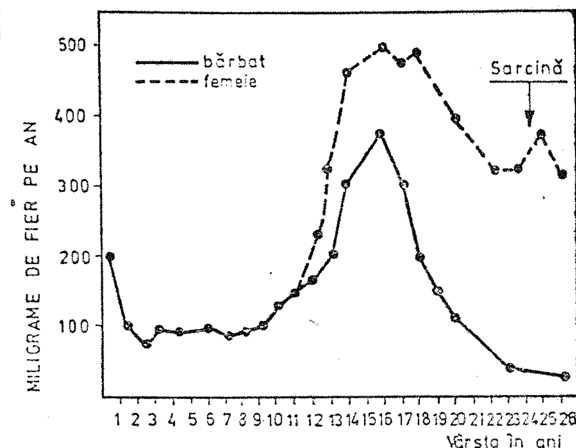
— *fierul plasmatic* este forma mobilă a fierului care, având un *turnover* de 24 de ore, reprezintă forma de deplasare a fierului de la zonele de absorbţie spre cele de depozitare, utilizare, excreţie. În plasmă, fierul circulă sub formă de Fe^{3+} fixat pe transferină. Aceasta este o beta-globulină alungită, cu greutatea moleculară de 80 000. La cele două extremităţi se fixează resturile glicoproteice globulare ce captează Fe^{3+}. În 100 ml ser sanguin se găsesc 200 mg apoferitină, conţinând 100 µg de Fe^{3+}. Apoferitina există în 90 de variante moleculare diferite, determinate genetic.

Necesităţile legate de utilizarea fierului la nivel de măduvă hematogenă şi alte ţesuturi determină o permanentă circulaţie a fierului în organism. Acest circuit se desfăşoară în etape succesive, prezentate în continuare.

Absorbţia fierului. Necesarul minim de fier variază în funcţie de vârstă, sex şi stare fiziologică: sugari — 10 mg/24 h; copii — 5 mg/24 h; femei tinere — 20 mg/24 h; femei gravide — 30 mg/24 h; femei după menopauză — 10 mg/24 h; bărbaţi — 10 mg/24 h (fig. 87).

Aceste cantităţi de fier sunt furnizate prin alimente. Un regim alimentar obişnuit aduce un aport de 10—20 mg/24 h. Pregătirea alimentelor în vase de fier poate aduce un mic surplus. În alimente, fierul apare sub formă de săruri, complexe aminoacidice şi compuşi de hem. Absorbţia fierului din alimente se desfăşoară la nivel de intestin subţire, fiind maximă la nivelul mucoasei duodenale. Ea se realizează prin transport activ. Fierul trivalent din alimente este redus în forma bivalentă şi apoi transportat prin membrana celulei intestinale. În interiorul celulei are loc oxidarea Fe^{2+} din nou în Fe^{3+}. O bună parte din acest fier se combină reversibil cu apoferitina, produsă de ribozomii celulei intestinale, formând feritina şi rămânând depozitată în celulă. În funcţie de necesităţile organismului, feritina se poate desface, eliberând Fe^{3+}, care trece în circulaţie, formând transferina circulantă. Excesul de transferină neuti-

Fig. 87. Nevoile anuale de fier după vârstă şi sex (după Wintrobe, 1961).



lizat în circulaţie poate fi captat de celula intestinală, care îl depozitează (fig. 88).

Compuşii de hem aflaţi în alimente fie sunt trecuţi ca atare din tubul digestiv în circulaţie, fie sunt în prealabil degradaţi, eliberând Fe^{2+}, care este captat de celula intestinală.

Absorbţia fierului este modulată prin intervenţia a o serie de factori. Dintre aceştia mai importanţi sunt:

— *conţinutul în Fe^{2+} al organismului:* supraîncărcarea cu Fe^{2+} împiedică evacuarea în sânge a metalului absorbit şi fixat sub formă de feri-

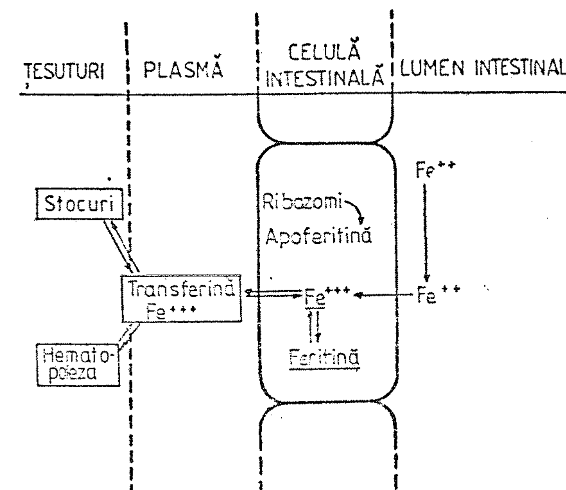


Fig. 88. Absorbţia intestinală a fierului.

tină în celula intestinală. Eliminarea excesului creat are loc prin procesul de descuamare a epiteliului intestinal. Excesul de fier plasmatic trece în celula intestinală, unde se fixează. O ultimă cale de purjare a organismului în aceste condiții este reprezentată și de trecerea macrofagelor încărcare cu fier din țesutul interstițial în lumenul intestinal. În condițiile unui deficit de fier, celula intestinală nu mai reține depozite de feritină și are loc trecerea rapidă din intestin în torentul circulator;

— *secreția gastrică* favorizează absorbția fierului, reducându-l din forma trivalentă în cea bivalentă. S-a descris în secreția gastrică și prezența unui compus activ, denumit gastroferitină, care ar reduce absorbția fierului. Ar exista și un compus cu rol de activare a absorbției, dar a cărui natură nu este precizată;

— *funcția hepatică și cea pancreatică* joacă un rol în absorbția fierului având în vedere că unele afecțiuni cronice la acest nivel măresc absorbția. Secreția biliară acționează în același sens activator;

— *compoziția alimentelor:* regimurile alimentare bogate în oxalați, fitați, fosfați reduc absorbția fierului prin formare de complexe inerte. Dimpotrivă, alimentele bogate în vitamină C, lactat sau piruvat, favorizează absorbția prin acțiunea lor reducătoare. Cantitățile moderate de alcool determină îmbunătățirea absorbției prin activarea secreției gastrice;

— *hipoxia tisulară și anemia* măresc și ele absorbția fierului printr-un mecanism încă neprecizat.

Transportul fierului. Circulația fierului în organism (fig. 89) poate fi considerată un sistem închis, în care pierderile de fier prin eliminare sunt reduse la minimum. Odată absorbit, un ion de Fe^{2+} poate circula câteva luni înainte de a fi eliminat. Această circulație începe la nivel de absorbție de unde, sub formă de transferină, fierul este transportat în măduva roșie. Aici, el este preluat de normoblaști, în vederea sintezei de hemoglobină. Fixat ulterior în eritrocitul adult, Fe^{2+} circulă până în momentul hemolizei, când hemoglobina este captată de celulele fagocitare ale reticulului endotelial. Prin degradarea pigmentului, Fe^{2+} este redat plasmei sub formă de transferină reutilizabilă (fig. 90). Cedarea fierului din transferină are loc prin fixarea temporară a proteinei purtătoare pe normoblast. După aceasta, transferina revine în plasmă gata pentru reutilizare. Până și reticulocitul, în care sinteza hemoglobinei este aproape completă, rămâne încă apt să fixeze 25 000—50 000 de molecule de transferină/minut. Absența congenitală a proteinei poate determina o anemie feriprivă. Există și părerea că transferina ar ceda fierul celulei centrale a insulei normoblastice, care îl transformă în feritină. Ulterior, normoblaștii „sugari" ar prelua fierul cedat de celula centrală, prin rafeocitoză.

Fixarea și utilizarea fierului în normoblaști. Normoblastul reprezintă etapa următoare în circuitul fierului din organism. Ajuns în normoblast, fie sub formă de feritină cedată de celula reticulară, fie din transferina plasmatică, fierul este depozitat sub formă de feritină. La nivelul mitocondriilor, feritina este scindată, eliberând ionii de Fe^{2+} necesari sintezei de hemoglobină.

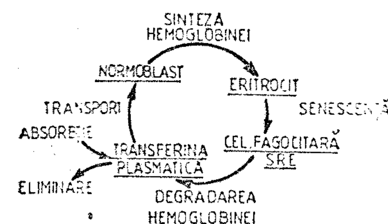


Fig. 89. Circuitul fierului în organism (schematic).

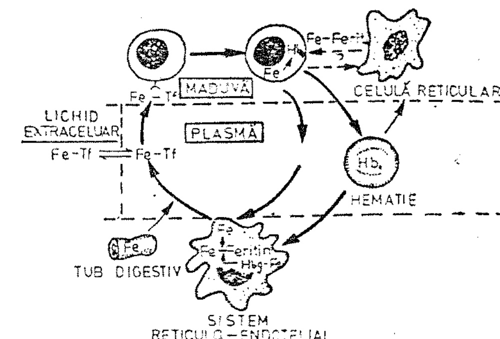


Fig. 90. Circuitul metabolic al fierului. Tf, transferină. Hb, hemoglobină.

Sistemul reticulo-endotelial. Macrofagele acestui sistem repun în circulație Fe^{2+} din hemul degradat. Din acest fier, 40% reapar în hematii la 12 zile după hemoliză, iar la 120 de zile reapar 60% din rest. Restul de 40% este stocat în macrofage pentru perioade depășind 140 de zile.

Excreția fierului. Eficacitatea sistemului de conservare nu permite în 24 de ore eliminarea unei cantități de fier mai mari de 10% din conținutul total al organismului. Dintre căile de eliminare, cea mai importantă este cea digestivă. Prin materiile fecale se pierde zilnic cca 1 mg de fier, cantități mai reduse se pierd prin exfolierea pielii și urină. Lactația, atunci când se produce, determină pierderi de cca 1 mg/zi. Eliminări au loc și prin hemoragiile menstruale.

5.2.5.5. Factori cu rol catalitic în sinteza hemoglobinei

Alături de Fe^{2+}, care îndeplinește rol catalitic și de substrat, sinteza normală a hemoglobinei necesită și prezența unui număr de factori cu rol stimulator, catalitic. Dintre acești factori mai importanți sunt:

— *cuprul:* organismul necesită zilnic cca 2 mg Cu, în vederea absorbției fierului, pentru întreținerea viabilității hematiilor și desfășurarea normală a funcției hematopoietice;

— *cobaltul:* deprivarea de Co, observată la om în unele zone din Noua Zeelandă, determină avitaminoza B_{12} și anemia consecutivă;

— *nichelul:* în calitate de inhibitor al fermenților respiratori, Ni induce stări de ușoară anoxie celulară, necesare pentru a stimula secre-

ţia bazală de eritropoietină în vederea unei hematopoieze active. Se pare că şi Co ar acţiona parţial în această direcţie;

— *acidul clorhidric gastric:* acţionează indirect prin reducerea Fe^{3+} în Fe^{2+};

— *acidul folic:* cunoscut şi sub numele de factor antianemic extrinsec, se află în alimente sub formă conjugată. Deconjugarea sa are loc în momentul absorbţiei intestinale. La nivel de ţesuturi, acidul folic este redus succesiv, în prezenţa vitaminei C şi a homocisteinei, la acid dihidrofolic şi apoi acid tetrahidrofolic, din care se formează acidul folinic, ce reprezintă forma finală, activă. Acidul folinic intervine în sinteza purinelor (mai ales ADN), precum şi în sinteza histidinei. În acest mod s-ar produce participarea acidului folinic în procesul de maturaţie. Absenţa sa ar determina apariţia anemiilor megaloblastice;

— *vitamina B_{12}:* denumită şi factor antianemic extrinsec Castle sau ciancobalamina, vitamina este necesară în cantităţi de 1 µg/24 de ore. Absorbţia vitaminei are loc la nivelul receptorilor specifici din ileonul inferior. La acest nivel, vitamina străbate mucoasa doar dacă se combină în prealabil cu o mucoproteină de origine gastrică, numită factor antianemic intrinsec Castle. Deficitele de absorbţie apar în anaclorhidrii, gastrectomii, botriocefaloză etc. Ajunsă în sânge, ciancobalamina circulă fixată pe o globină transportoare. La nivel de ţesuturi, ea acţionează stimulând sinteza *de novo* a grupărilor metil, metabolizarea acidului folic în acid folinic, sinteza ADN şi ARN. Deficitul determină degenerări în sistemul nervos şi defecte de maturizare în seria eritrocitară, cu apariţia unor megaloblaşti şi anemia consecutivă;

— *vitaminele C, PP, B_6* reprezintă factorii necesari proceselor de hematopoiează şi activităţii enzimelor din eritrocitul adult.

5.2.5.6. Funcţiile membranei eritrocitare şi ale eritrocitului

Funcţiile sintetice şi metabolice ale hematiei depind de integritatea funcţiilor membranei eritrocitare.

Dintre aceste funcţii mai importante sunt:

— *permeabilitatea selectivă:* membrana hematică poate fi traversată de apă, CO_2, anioni mici (Cl^-, PO_4^{3-}, CO_3H^-), H^+, uree şi glucoză. Ea este impermeabilă la proteine şi intermediari metabolici fosforilaţi. Încărcarea electropozitivă a porilor membranei nu îngăduie trecerea cationilor (K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}). Schimburile ionice sunt asigurate prin mecanisme de transport activ;

— *rezistenţa globulară:* datorită permeabilităţii selective a membranei sale, hematia se comportă ca un osmometru foarte sensibil. Orice creştere a presiunii osmotice a mediului determină ieşirea apei şi contractă hematia. Scăderile presiunii osmotice determină acumularea de apă şi turgescenţa hematiei. Membrana hematică are o rezistenţă deosebită la aceste variaţii de volum. Investigarea acestei rezistenţe globulare prin diferite metode aduce importante informaţii privind capacitatea funcţională a hematiei. În mod obişnuit se utilizează testul rezistenţei osmotice globulare, în cursul căruia se determină concentraţia la care începe hemoliza unei suspensii de hematii (rezistenţa globulară minimă=0,48 g‰) şi concentraţia la care hemoliza este totală (rezistenţa globulară maximă=0,28—0,33 g%). În condiţiile în care rezistenţa globulară scade mult (sferocitoza ereditară), hemoliza începe şi devine totală la concentraţii mult crescute;

— *funcţia metabolică:* la nivelul membranei hematice au loc procese esenţiale pentru regenerarea şi energetica sa, cum ar fi, de exemplu, fosforilarea ADP sau sinteza unor lipide.

Funcţia de transport a eritrocitului: prin hemoglobina conţinută, eritrocitul transportă O_2 necesar şi o parte din bioxidul de carbon rezultat din arderile tisulare. Oxigenul este transportat sub formă de oxihemoglobină. Un gram de hemoglobină poate fixa 1,34 cm^3 oxigen. Cele 16 grame de hemoglobină conţinute în 100 cm^3 sânge pot transporta 20,5 cm^3 oxigen. Bioxidul de carbon este transportat sub forma carbamatului de hemoglobină. Intoxicaţiile cu substanţe oxidante (nitriţi, nitraţi) sau CO afectează această capacitate de transport, determinând apariţia unor compuşi stabili ai hemoglobinei cu oxigenul atomic (methemoglobina) sau oxidul de carbon (carboxihemoglobina) (vezi capitolul de fiziologie a respiraţiei).

5.2.5.7. Degradarea eritrocitelor. Hemoliza fiziologică

Aşa cum s-a mai menţionat, durata de viaţă a hematiilor este de cca 120 de zile. Această valoare a fost determinată cu ajutorul hematiilor marcate izotopic cu ^{51}Cr, ^{32}P, ^{3}H.

Distrugerea hematiilor sau hemoliza fiziologică se desfăşoară la trei niveluri: în splină, în ficat şi în circulaţia generală.

Splina este sediul procesului de eritrocatereză. Organul este un sistem de sechestrare vasculară a hematiilor modificate. Sistemul este extrem de sensibil, permiţând fixarea hematiilor cu modificări minime. Din arteriolele mici, hematiile trec în zona marginală, formată din pulpa albă. Celulele reticulo-endoteliale de la acest nivel formează un filtru mecanic care încetineşte progresia hematiilor lezate. Intrând apoi în pulpa roşie, majoritatea hematiilor trece prin vasele sinusale căptuşite cu celule macrofage. O mică parte (1—2%) trece prin sistemul cordal, format din capilare înguste (3 µm diametru) care comunică cu sinusurile prin discontinuităţi ale membranei bazale. Consecinţa acestor particularităţi structurale este faptul că, în splină, hematiile circulă extrem de lent. Pentru cele modificate, staţionarea este foarte îndelungată, ele fiind practic sechestrate. Prin procesul de îmbătrânire, hematia suferă o serie de modificări, dintre care mai importante sunt creşterea consumului de oxigen, reducerea proceselor de glicoliză şi un proces de deshidratare prin pierderea potasiului intracelular. Deshidratarea determină scăderea plasticităţii şi favorizează în consecinţă sechestrarea. În aceste condiţii, hematiile sunt expuse unui mediu cu pH scăzut şi cu cantităţi reduse de glucoză. Nutriţia şi viabilitatea celulei sunt alterate şi prin fenomenul de spumare a plasmei, a cărei vâscozitate este cres-

cută. Toate aceste condiții determină distrugerea celulelor fragilizate prin îmbătrânire și permite atacarea lor de către macrofage.

Procesele de hemoliză splenică sunt influențate și de activitatea unor factori umorali secretați la acest nivel. S-a descris astfel o hemolizină (lizolecitină), care participă la distrugerea membranei hematice. Ungar a descris prezența a două splenine: splenina A — cu rol în creșterea rezistenței globulare, și splenina B — cu efect hemolizant.

Ficatul este capabil să distrugă doar hematiile cu vicii evidente de conformație. Totuși, rolul său în hemoliză este extrem de important, datorită faptului că din sângele debitat de inimă 55% trec prin ficat, în timp ce numai 5% prin filtrul splenic.

Circulația generală: unele hematii fragilizate și extrem de deformate prin îmbătrânire pot fi distruse și în momentul trecerii prin diverse paturi capilare, ca urmare a acțiunii forțelor hidrodinamice ce pot depăși capacitatea de rezistență globulară.

Pigmentul eliberat din hematiile distruse este captat de celulele macrofage ale sistemului reticulo-endotelial. Hemoglobina se transformă în coleglobină, care, prin pierderea Fe^{2+}, trece în biliverdin-globină (fig. 91). Pierzând globina, aceasta se transformă în biliverdină, care este redusă apoi în biliverdina prehepatică.

La nivelul ficatului, aceasta suferă un proces de glucurono- sau, eventual, sulfoconjugare, fiind transformată în bilirubină hepatică, care stă la originea pigmenților biliari (pentru detalii vezi și capitolul de fiziologie digestivă).

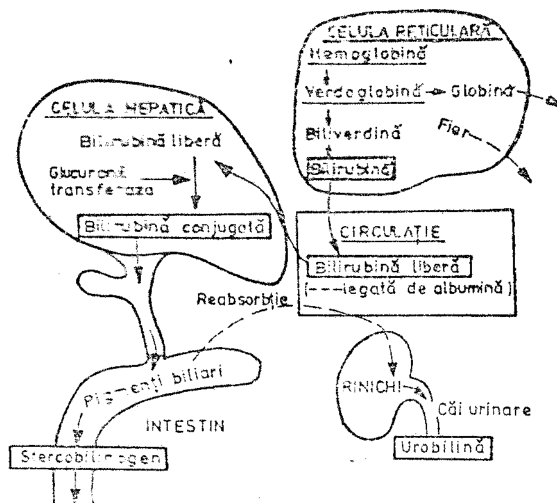


Fig. 91. Ciclul produșilor de degradare a hemului [după Bernard și colab., 1971 (modificată de Vilcu, 1977)].

Hemoliza este favorizată și declanșată de prezența unor anomalii ale membranei, ale hemoglobinei, precum și de acțiunea unor factori fizici extrinseci.

Anomaliile membranei eritrocitare: din această categorie fac parte:

— alterările de formă și plasticitate deja discutate în cele de mai sus;

— modificările de permeabilitate pentru cationi, care pot apărea, de exemplu, în lipsa glucozei; ele determină fenomene de eritroconcentrare, acumulări de Na intracelular și scăderea plasticității, care favorizează sechestrarea și distrugerea;

— fixarea unor proteine serice pe suprafața eritrocitelor poate determina aglutinarea și hemoliza lor. Dintre aceste proteine fac parte: factorii sistemului complement, aglutininele, anticorpii incompleți;

— modificarea compoziției chimice a membranei eritrocitare reprezintă, de asemenea, un factor de scădere a rezistenței globulare. Din această categorie fac parte, de exemplu: blocarea grupărilor SH^- sau alterările lipidice determinate de expunerea la acțiunea peroxidazei sau a unor substanțe liposolubile (unele antibiotice).

Anomaliile hemoglobinei: plasticitatea și rezistența globulară pot fi alterate prin prezența unor hemoglobine anormale. Astfel, hemoglobina S din siclemie mărește vâscozitatea conținutului hematic. Corpusculii Heinz formați din hemoglobină precipitată reduc, de asemenea, plasticitatea hematiei.

Factori fizici extrinseci: traumatismele extravasculare, defectele și protezele valvulare cardiace, arteriolopatiile, depunerea difuză de fibrină pe pereții vasculari reprezintă tot atâția factori de traumatizare globulară, putând determina hemoliza la locul de acțiune.

5.2.5.8. Grupele sanguine. Transfuzia

Gravitatea cu totul deosebită a pierderilor de sânge total sau de elemente figurate în hemoragii, anemii, leucopenii, intoxicații cu solvenți organici sau boli de iradiere determină utilizarea, ca mijloc eficace de compensare, a transfuziei de sânge.

Încă de la primele încercări de a introduce sânge de la un donator uman în circulația unui primitor au apărut eșecuri, cunoscute și sub numele de accidente posttransfuzionale.

Imediat după administrarea transfuziei, apărea adesea un ansamblu de fenomene de o gravitate excepțională, reprezentate de frison termic, transpirații, vărsături, stări de colaps, anxietate și, foarte frecvent, blocaj renal.

Acest complex simptomatic, cunoscut și sub numele de *șoc hemolitic,* era determinat de aglutinarea intravasculară a hematiilor, urmată de hemoliză. După o eventuală remisiune, la un interval oarecare, apăreau așa-zisele *accidente posttransfuzionale tardive,* manifestate prin insuficiență renală de diverse tipuri și gravități.

Cercetând cauzele aglutinării intravasculare a hematiilor, Landsteiner (1901) descrie pentru prima oară grupele sanguine, considerând incompatibilitatea de grup sanguin ca fiind cauza principală a accidentului posttransfuzional. El pune în evidență existența pe hematiile speciei umane a două tipuri de polizaharide cu proprietăți antigenice, numite aglutinogene A și B, cărora le corespund niște anticorpi plasmatici specifici — aglutininele alfa și beta. Prezența acestor antigene hematice și anticorpi plasmatici în sângele fiecărui individ este determinată genetic. Astfel încât, la același individ nu pot coexista simultan aglutinogenul și aglutinina specifică (legea excluderii reciproce). Fără a mai intra în detaliile transmiterii genetice a acestor factori, trebuie spus că, în funcție de conținutul în aglutinogen și aglutinine, oamenii se împart în patru grupe:

— *grupa I sau 0* nu conține aglutinogene A și B, conține aglutinine alfa și beta. Antigenul 0 fixat pe hematiile acestei grupe nu are decât o antigenitate redusă. Dintre persoanele de rasă albă, 47% aparțin acestei grupe;

— *grupa II-A* conține aglutinogen A și aglutinina beta, reprezentând 41% din total;

— *grupa III-B* reprezintă 9% din total, se caracterizează prin prezența aglutinogenului B și a aglutininei alfa;

— *grupa IV-AB* reprezintă 9% din total și se caracterizează prin prezența ambelor aglutinogene (A și B) și absența aglutininelor plasmatice.

În cadrul sistemului AB0 există și subgrupe determinate fie de prezența unor variante de aglutinogen, fie de prezența unor variante de aglutinine. Se descriu astfel trei tipuri de aglutinogen A (A_1 — 80%, A_2 — 20%, A_3 — 1‰) și două tipuri de aglutinine alfa ($alfa_1$ și $alfa_2$). Aglutinogenele A și B sunt, din punct de vedere chimic, glicoproteine și apar la făt începând din luna a III-a de sarcină. Aglutininele alfa și beta încep să se formeze la 3—5 luni după naștere, concentrația lor crește până în jur de 5—10 ani și apoi scade către vârsta de 60—70 de ani. Din punct de vedere imunologic, sunt anticorpi bivalenți, cu funcție simultană de aglutinare și hemoliză.

Determinarea grupelor sanguine se efectuează cu ajutorul serurilor hemotest A, B și 0 în tuburi (metoda Monly-Mosso), fie pe lame (metoda Beth-Vincent). În aceste determinări pot apărea și erori, datorate fie citirii tardive (peste 2—3 minute), fie nerespectării proporției de diluție (1/10) sau prezenței unor pseudoaglutinări (hiperfibrinogenemie, boli infecțioase, stări febrile etc.). Cunoașterea grupelor sanguine și determinarea compatibilității dintre sângele donatorului și cel al primitorului este actul de bază în orice transfuzie. Din acest punct de vedere, criteriile de compatibilitate diferă.

În cazul *transfuziilor mici*, sub 500 cm^3 (sub 1/10 din volumul sanguin al primitorului), aglutininele donatorului se diluează în proporție de peste 1/10, fapt ce determină pierderea activității acestora. În aceste situații, prezente de fapt în majoritatea transfuziilor, ceea ce contează în determinarea compatibilității este aglutinogenul donatorului. Acest

fapt este exprimat clar în schema Ottenberg de compatibilitate transfuzională. După această schemă, indivizii grupei 0I sunt considerați donatori universali, în timp ce aceia din grupa AB sunt primitori universali.

În cazul *transfuziilor mari*, depășind 500 cm^3, schema Ottenberg nu mai este valabilă, iar transfuziile se administrează exclusiv izogrup.

În afara sistemului antigenic AB0, s-au mai descris pe hematii și alte sisteme antigenice, cum ar fi, de exemplu, sistemele M, N, P.S.s, Kelly, Lewis, Duffy. Aceste antigene sunt de obicei prezente la hematiile grupei 0I. Ele se caracterizează prin antigenitate redusă și sunt utilizate la identificări de sânge și stabiliri de paternitate în medicina judiciară. S-a observat că, uneori, chiar în cadrul compatibilității de sistem AB0, pot apărea, la indivizi ce primesc transfuzii repetate, accidente posttransfuzionale. Acest fapt a fost explicat de Landsteiner, care, în 1937, descoperă pe hematiile de maimuță Macacus Rhesus un antigen denumit Rh, localizat ulterior și în sângele uman sub numele de *sistem Rh-Hr*.

Este vorba de un antigen hematic descris în opt variante, care se moștenește exclusiv de la tată. Anticorpii anti-Rh (aglutinine) nu sunt determinați genetic, ci apar în cursul vieții prin imunogeneză tipică la indivizii Rh-negativi, în urma unor transfuzii repetate sau după hemoterapie cu sânge Rh-pozitiv. Prezența acestui sistem determină apariția de accidente posttransfuzionale. La mame Rh-negative, dezvoltarea unui făt Rh-pozitiv (tată Rh-pozitiv) determină producerea de anticorpi circulanți anti-Rh. Ritmul lent de producere a acestor anticorpi și posibilitățile reduse de contact pre-partum între hematiile fătului și circulația maternă fac ca prima sarcină să decurgă normal. La a doua sarcină și la cele următoare apar însă accidente de incompatibilitate extrem de variate, mergând de la avort precoce până la icter hemolitic, cu eritroblastoză a nou-născutului și icter nuclear.

Desensibilizarea prealabilă a mamei, cezariana precoce și tratarea fătului prin exsanguinotransfuzie reprezintă mijloacele cele mai frecvent utilizate de combatere a acestor accidente.

Determinarea grupei Rh se realizează cu ajutorul serului anti-Rh. În rândul persoanelor Rh-pozitive, Wiener a descris opt subgrupe, datorate existenței unor variante antigenice, dintre care cele mai importante sunt: subgrupa Rh_0 (85%), Rh_1, Rh_2, Rh_z — fiecare dintre ele capabile să determine apariția unor anticorpi specifici.

La persoanele Rh-negative s-a descris prezența unui antigen Hr. Există 14 grupe Hr. S-au descris și unele accidente rarisime, explicabile prin incompatibilitatea în cadrul acestui sistem.

5.2.6. LEUCOCITELE

Leucocitele sunt, în general, celulele circulante implicate în apărarea organismului și care, aflându-se în sânge și în limfă, nu conțin hemoglobină.

În sângele adulților se află 6 000—8 000 leucocite/mm^3. În ultimii ani, aceste valori prezintă o tendință la scădere. În sângele nou-născu-

ţilor există 12 000—20 000 leucocite/mm^3, iar la sugari 9 000—12 000/mm^3. Aceste valori pot varia în diferite condiţii fiziologice şi patologice.

Creşteri (leucocitoze) fiziologice apar în sarcină, efort fizic, frig, digestie, emoţii şi alte stări de predominanţă a sistemului vegetativ simpatic. Leucocitozele patologice apar în stările infecţioase acute, subacute sau cronice, leucemii, hemoragii, diabet, neoplasme, febră la pirogeni şi diverse alergii.

Scăderea numărului de leucocite circulante (leucopenia) poate apărea la persoane vârstnice. Leucopenii patologice apar în bolile infecţioase anergizante (febră tifoidă, gripală, rujeolă, parotidită epidemică, malarie), în aplaziile medulare prin iradiere sau intoxicaţie (benzen, piramidon) sau în stresul emoţional. Aceste valori globale, obţinute prin numărători, au doar o semnificaţie orientativă. Leucocitele sunt o populaţie celulară extrem de diversificată morfologic şi funcţional. Examinarea microscopică a sângelui a permis diferenţierea diferitelor tipuri de leucocite, a căror clasificare morfo-funcţională mai poartă şi numele de *formulă leucocitară*.

După aspectul nucleului, leucocitele se clasifică în mononucleare şi polinucleare. Primele se mai numesc şi agranulocite, spre deosebire de polinuclearele granulocitare, a căror citoplasmă conţine numeroase granulaţii acidofile, bazofile sau eozinofile.

Agranulocitele mononucleare formează 32,5% din totalul leucocitelor. Ele sunt reprezentate de limfocite (25,5%) — celule în general mici (7—10 µm), şi de monocite (5%) — celule mari (16—20 µm diametru). Apariţia granulaţiilor în citoplasma acestora reprezintă un semn de îmbătrânire.

Granulocitele polinucleare formează 67,5% din totalul leucocitelor. Denumirea lor este justificată de prezenţa nucleului polilobat. După afinităţile tinctoriale ale granulelor, polinuclearele pot fi *neutrofile* (65%), *eozinofile* (2%) şi *bazofile* (0,5%). Dimensiunile lor variază în jur de 10—15 µm diametru. Este de subliniat faptul că, după datele actuale, leucocitele circulante nu reprezintă decât un compartiment cu semnificaţie funcţională redusă. În cursul vieţii lor, aceste celule extrem de diferenţiate parcurg un circuit de la măduvă spre sânge şi, de aici, în ţesuturi, unde îşi îndeplinesc funcţia de bază. Caracteristicile funcţionale ale acestui circuit vor fi prezentate pentru fiecare categorie de leucocite în parte.

5.2.6.1. Granulocitele

Procesul de formare şi maturare a granulocitelor, care se desfăşoară în bună parte la nivelul măduvei hematogene, se numeşte *granulopoieză*. Celulele ce formează seria granulocitară sunt, în ordinea apariţiei lor succesive, următoarele:

1. *celula primordială* este aceeaşi celulă stem, ca şi în cazul eritropoiezei. Iniţial multipotenţială, ea suferă o deviere leucoidă, transformându-se într-o celulă unipotenţială, capabilă să genereze doar elementele seriei albe (vezi şi capitolul precedent);

2. *mieloblastul*, care în decursul primelor 24 de ore de viaţă suferă prima diviziune a seriei;
3. *promielocitul*, rezultat al primei diviziuni; celula trece prin a doua diviziune a seriei;
4. *mielocitul* apare în urma diviziunii precedente şi conţine granulaţiile specifice (neutrofile, eozinofile sau bazofile). Celula intră rapid în diviziunea a treia;
5. *metamielocitul*, rezultat din diviziunea precedentă; această celulă nu se mai divide, seria continuându-se prin maturare treptată;
6. *granulocitul tânăr nesegmentat* apare prin maturarea metamielocitelor şi are un nucleu alungit, pliat, cu condensări;
7. *granulocitul adult* reprezintă forma matură, circulantă, a seriei granulocitare. Este o celulă cu diametrul uniform de 12—15 µm. Nucleul său este segmentat în 3—5 lobi. Gradul de maturitate a celulei poate fi apreciat pe baza acestui criteriu. În laboratorul clinic de hematologie s-a utilizat şi se mai utilizează încă formula Arneth, care reprezintă o astfel de clasificare procentuală a granulocitelor în 20 de categorii, după segmentarea nucleului. Devierile spre stânga ale acestei formule au semnificaţia unei predominanţe a leucocitelor tinere, puţin segmentate (activitate granulopoietică intensă). Devierile spre dreapta trădează procesele de îmbătrânire a seriei.

Citoplasma conţine granulaţii neutrofile, eozinofile sau bazofile, caracteristice. Granulaţiile neutrofile conţin fosfatază alcalină, peroxidază, dezoxiribonuclează, glicogen şi lipide. Se colorează în albastru violet. Granulaţiile eozinofile, în număr de cca 20, au un pH de 11 şi o structură cristaloidă (reţea de filamente paralele). Ele sunt formate din peroxidază, aminoacizi bazici (lizină, arginină), fosfolipide şi mucopolizaharide sulfonate. Granulaţiile bazofile sunt plachete lamelare, hidrosolubile, cu pH acid. Ele sunt formate din acid hialuronic, glucide, aminoacizi acizi, heparină şi amine de tipul histaminei.

Forma granulocitelor este extrem de variabilă datorită excepţionalei lor mobilităţi. Ele se află în continuă deplasare. Celula emite pseudopode în direcţia de deplasare. Luându-le ca punct fix, citoplasma se deplasează în aceeaşi direcţie, nucleul rămânând ultimul care urmează mişcarea.

Cinetica granulopoiezei. Aşa cum s-a menţionat mai sus, granulocitele pot fi privite ca reprezentând o populaţie celulară unică, care, prin diviziune şi maturare, progresează dinspre măduva hematogenă spre sângele circulant şi, de aici, spre ţesuturi, unde îşi realizează funcţia şi este distrusă.

Aşa cum se poate observa şi din schema alăturată (fig. 92), acest proces este format din următoarele componente:

— *componenta granulopoietică*, reprezentată de celulele medulare care prin trei mitoze trec, în decurs de 4 zile, prin stadiile succesive de mieloblaşti, promielocite şi metamielocite. Aceste celule formează aşa-zisul „*pool* mitotic";

— *componenta de maturare*, reprezentată de metamielocite care, în decurs de 5 zile, devin mature, trecând succesiv, la nivelul măduvei, de

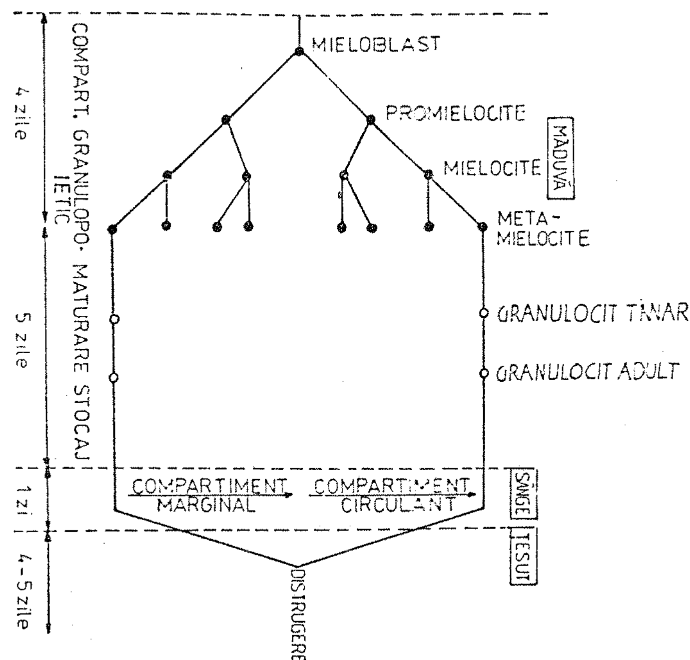


Fig. 92 Cinetica granulopoiezei.

la formele de granulocit tânăr nesegmentat, la cele de granulocit adult, segmentat. Aceste forme sunt considerate ca reprezentând şi o etapă de stocare a granulocitelor;

— *componenta sanguină*, reprezentată de granulocitele adulte care trec în sânge, unde circulă cel mult o zi. La acest nivel, celulele granulocitare se repartizează în două compartimente: circulant (antrenate în torentul circulator) şi marginal (granulocitele fixate pe peretele capilar şi care, relativ imobile, sunt gata de o intervenţie locală imediată);

— *componenta tisulară:* din durata totală a vieţii (cca 15 zile), granulocitele adulte circulă o zi în sânge, apoi are loc trecerea lor în ţesuturi. La acest nivel, ele îşi îndeplinesc funcţia timp de 4—5 zile, după care sunt distruse.

Reglarea granulopoiezei. Cercetarea mecanismelor de control ale granulopoiezei este dificilă *in vivo*, datorită faptului că granulocitele circulante, uşor de urmărit şi cuantificat, formează un compartiment cu semnificaţie redusă pentru capacitatea şi vitalitatea întregului sistem. Pe de altă parte, granulocitele medulare şi tisulare sunt dificil de cuantificat. Datorită acestui fapt, mecanismele implicate în controlul granulopoiezei conţin încă numeroase elemente ipotetice. Se discută existenţa unor

mecanisme umorale locale şi a unor mecanisme neuro-endocrine generale.

Ipotezele umorale au la bază următorii factori:

— *granulopoietina tisulară*. Existenţa unui factor umoral cu acţiune similară eritropoietinei a fost postulată datorită experimentelor pe animale cu leucofereză. Plasma acestora, la care s-a realizat îndepărtarea leucocitelor circulante, determină leucocitoză la animalele normale prin accelerarea maturării celulelor primare. Factorul cauzal, denumit leucopoietină, nu a putut fi încă izolat şi identificat;

— *sistemul factorilor granulocitari*. Se consideră astăzi că granulocitele mature sunt capabile să regleze granulopoieza prin producerea unor factori inhibitori sau inductori. Factorii inhibitori ar bloca sinteza ADN şi mitozele la nivelul mielocitelor. Factorii inductori ar reacţiona accelerând eliberarea în circulaţie a leucocitelor medulare stocate;

— se discută prezenţa şi mecanismul de acţiune a *sistemului chalon — antichalon*. Ambii factori ar fi produşi de granulocitul matur. Chalonul are o specificitate redusă. Substanţa, a cărei producere este stimulată prin leucofereză şi blocată de leucotransfuzie, acţionează blocând atât granulopoieza, cât şi dezvoltarea altor serii leucocitare. Antichalonul ar acţiona stimulând specific producerea ADN mielocitar. Sistemul se pare că este de fapt format din două grupe de factori.

Scăderea numărului de granulocite adulte ar favoriza producerea şi activarea factorului de tip antichalon, în timp ce leucocitoza ar favoriza activitatea factorului de tip chalon. În principiu, mecanismul ar putea acţiona şi în reglarea producţiei celulare în alte ţesuturi şi sisteme, doar factorii fiind diferiţi. Existenţa sistemului chalon — antichalon granulocitar a fost demonstrată prin izolarea şi identificarea a doi factori granulocitari activi pe culturi de măduvă umană. Factorul de stimulare a coloniilor medulare (CSF), care activează granulopoieza, este o glicoproteină cu Mr de 45 000, produsă de monocite-macrofage, limfocite T stimulate şi placentă. El a fost identificat în sânge şi urină şi ar fi un factor de tip antichalon. Activitatea CSF-inhibitoare (tip chalon) este atribuită unui grup de factori lipoproteici, în curs de identificare.

Mecanisme neuro-endocrine generale: granulopoieza este stimulată de toxinele microbiene, de resturile leucocitelor distruse, precum şi de prezenţa unor proteine străine structurii organismului uman. Aceşti factori antigenici ar acţiona declanşând reacţii nervoase şi endocrine.

Componenta nervoasă a mecanismului reglator este reprezentată de centrii simpatici ai granulopoiezei din hipotalamus. Stimularea acestora cu unde ultrascurte, în cadrul probei leucocitozei provocate, imaginată de prof. Gr. Benetato, determină creşterea cu 1 500—2 000/mm^3 a numărului de leucocite circulante şi, în acelaşi timp, stimulează fagocitoza.

Componenta endocrină este reprezentată de intervenţia a numeroase glande endocrine:

— sistemul hipofizo-corticosuprarenal; stimularea secreţiei de factor eliberator (CRF) hipotalamic determină secreţia de ACTH din hi-

pofiza anterioară. Acesta determină creşterea secreţiei de glucocorticoizi din corticosuprarenală, care, exercitând efecte inhibitoare la nivelul măduvei, determină fenomene de eozinopenie şi limfopenie. Eozinopenia este atât de constantă şi caracteristică, încât a fost utilizată în cadrul testelor Thorn pentru cercetarea funcţionalităţii axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

Alături de acţiunea ACTH, se consideră că hipofiza ar acţiona stimulând granulopoieza şi prin hormonii somatotrop şi prolactină;

— tiroida a fost şi ea implicată în reglarea granulopoiezei. Hipertiroidiile se însoţesc de eozinofilie cu limfocitoză, în timp ce hipotiroidia se caracterizează prin leucopenie;

— hormonii androgeni stimulează granulopoieza.

Splina intervine prin secreţia unui factor stimulator, precum şi prin faptul că este o zonă importantă în distrugerea leucocitelor.

5.2.6.2. Funcţiile granulocitelor neutrofile şi eozinofile

Aşa cum s-a menţionat deja (vezi mai sus), granulocitele îşi îndeplinesc funcţiile esenţiale la nivel de ţesuturi. Aceste funcţii, legate de combaterea agenţilor antigenici pătrunşi în organism, sunt reprezentate în esenţă de „acumularea focală" fagocitică.

Acumularea focală. Faptul că leucocitele se acumulează în ţesuturi la nivelul unde se cantonează agentul agresor este cunoscut de cca 127 de ani. Teoriile menite să explice mecanismul acestei focalizări au fost extrem de numeroase şi nici până astăzi fenomenele nu sunt total elucidate.

Pătrunderea într-un teritoriu tisular a unui agent inflamator oarecare determină dilatarea capilarelor şi venulelor din apropiere. Granulocitele îşi încetinesc circulaţia şi se fixează pe peretele capilar (marginaţie). Ulterior, modificându-şi forma prin emitere de pseudopode, ele se strecoară printre celulele endoteliale în spaţiul interstiţial. Acest fenomen de diapedeză este urmat de deplasarea amoeboidală şi acumularea focală în jurul agentului inflamator care a declanşat procesul. În esenţă, această acumulare focală este consecinţa unei migrări direcţionate. Direcţia de migrare este dictată prin fenomenele de chimiotactism pozitiv (atracţie) şi negativ (respingere). Deşi termenul sugerează doar intervenţia mecanismelor chimice, chimiotactismul recunoaşte la origine fenomene atât fizice, cât şi chimice.

Mecanismele fizice sunt reprezentate în principal de atracţia electrostatică dintre leucocitele încărcate pozitiv şi focarul inflamator electronegativ, datorită acumulării de acizi organici rezultaţi din distrugerile tisulare. Aceste distrugeri apar în cazul infecţiilor datorită echipamentului enzimatic al agentului patogen, format din invazină (hialuronidază) şi diverse proteaze. Mecanismul de atracţie electrostatică a putut fi reprodus *in vitro*, cu ajutorul suspensiilor de răşini anionice sau cationice. În mediul de cultură, granulocitele se fixează pe particulele de răşini anionice şi sunt respinse de cele cationice. Alături de atracţia electrostatică, migrarea granulocitelor spre focarul inflamator se consideră a fi favorizată de prezenţa suprafeţelor rugoase şi tensiunea superficială scăzută din focar. Ca şi factorii chimici discutaţi mai jos, aceste fenomene fizice determină zona de membrană în care devine posibilă emiterea pseudopodelor ce permit deplasarea.

Mecanismele chimice presupun existenţa unor factori care, produşi de ţesutul lezat, creează, prin difuziune la distanţă, un gradient de concentraţie de minimum 1% ce poate fi „perceput" şi „urmărit" de granulocit. Dintre aceşti factori, unii determină fenomene de chimiotactism pozitiv (atracţie), în timp ce alţii exercită efecte chimiotactice negative (respingere).

Chimiotactismul se explică prin receptori specifici ficşi sau mobili la chemoatractanţi, situaţi pe suprafaţa membranei leucocitare. Acţiunea acestor receptori determină fluxuri ionice (influx de Ca^{2+} sau Na^{+}), cu depolarizare iniţială, urmată de hiperpolarizare ulterioară (eflux de K^{+}), cu scăderea sarcinilor de suprafaţă, creşterea adezivităţii şi modificări de volum. Acumularea şi sechestrarea de calciu permit agregarea şi dezagregarea microtubulilor. Aceste modificări ale aparatului contractil alături de deformabilitatea membranei reprezintă mecanismul deplasării orientate la care participă şi nucleotidele ciclice (cGMP).

Dintre substanţele chimiotactice pozitive se pot cita: ionii de calciu eliberaţi de ţesuturile distruse; leucotoxinele tisulare eliberate prin distrugerile tisulare datorate agenţilor termici, mecanici sau chimici; ATP, ADP, bradikininele, toxinele bacteriene; opsoninele (factori nespecifici circulanţi, de natură proteică, care joacă un rol de activare a procesului de acumulare focală); anticorpii specifici la antigenul tisular (care formează complexe antigen-anticorp, capabile să atragă granulocitele); sistemul complement (un sistem de nouă factori serici, ce se activează în prezenţa complexului antigen-anticorp). Sistemul complement acţionează favorizând imunoaderenţa sau chimiotactismul apropiat. Astfel, factorul 3 al sistemului complement (C3) se fixează simultan pe complexul antigen-anticorp şi pe suprafaţa neutrofilului, determinând aderenţa lor. Acelaşi fenomen poate apărea şi în cazul plachetelor, celulelor macrofage, eritrocitelor. O parte din factorii sistemului complement sunt solubili. Ei creează un gradient de concentraţie care poate fi „recunoscut" de esterazele (serin esteraza) şi ATPaza leucocitară. În acest fel, leucocitul ar fi ghidat în cursul deplasării sale spre focar. Factorii C3 şi C5 determină deplasarea neutrofilelor şi acţionează asupra bazofilelor, determinând eliberarea de histamină. Complexul de factori C5, C6, C7 „atrage" eozinofilele.

Chimiotactismul negativ este determinat de o serie de factori chimici, cum ar fi leucocidinele (toxine microbiene), anestezicele, blocanţii glicolizei anaerobe şi unii hormoni (hidrocortizon, prednisolon).

Fagocitoza. Descris de Mecinikov (1883), fenomenul este denumit astfel de la grecescul *„fagein"* (a mânca) şi *„citos"* (celulă). Fagocitoza este definită ca fiind mecanismul celular de apărare a organismului de elementele corpusculare şi macromoleculare. Ea se asociază de obicei cu pino-

citoza, care se adresează însă elementelor solubile. După Levaditi, fagocitoza s-ar desfăşura în patru etape:

1. *Aderare:* pseudopodele granulocitului se fixează pe suprafaţa corpusculului de epurat. Această aderenţă se realizează prin factori fizici (rugozitatea corpusculului, electronegativitatea sa) şi factori chimici (modificări locale ale membranei leucocitare). Aderenţa este favorizată şi de prezenţa unor factori chimici, cum ar fi opsoninele şi factorii sistemului complement. Procesul de aderare constă, în esenţă, din fixarea particulei de fagocitat (antigen) la nivelul unor receptori de pe suprafaţa membranei fagocitului. Această fixare directă este foarte rară deoarece, în mod obişnuit, antigenele şi mai ales agenţii microbieni sunt echipaţi cu structuri de suprafaţă antifagocitare (capsule, toxine etc.). Aceşti agenţi antifagocitari trebuie în prealabil „opsonizaţi" (inactivaţi) prin fixarea opsoninelor termostabile (anticorpi) sau termolabile (factorii sistemului complement). Pe suprafaţa leucocitului există, de obicei, receptori pentru complement (mai ales C3b) şi pentru anticorpi (Fc), ce permit fixarea complexului corespunzător cu antigenul. Acţiunea receptorilor Fc reprezintă semnalul pentru înglobarea materialului fixat.

2. *Înglobare:* pseudopodele se gelifică, retractându-se. Particula străină de organism este înglobată într-o veziculă membranară, numită fagozom. Această veziculă proemină în citoplasmă, unde este înconjurată de organitele celulare şi, după scurt timp, se detaşează de membrană.

3. *Digestie:* lizozomii fagocitului fuzionează cu fagozomii, formând fago-lizozomul (lizozom secundar). Aceasta s-ar datora acumulării de acid lactic care, prin scăderea pH-ului, determină instabilitatea membranelor citoplasmatice care se contopesc. Odată fuziunea realizată, hidrolazele lizozomale sunt injectate în interiorul fagozomului, începându-şi acţiunea distructivă. Astfel, lizozimul şi alte enzime de acest tip blochează oxidările în germenul înglobat, îi modifică permeabilitatea şi determină astfel liza membranei sale. Aceeaşi acţiune de distrugere a membranei este exercitată prin peroxizii de brom, iod şi clor proveniţi din acţiunea mieloperoxidazei şi din şuntul hexozomonofosfat. Aceşti peroxizi se fixează pe resturile tirozinice din membrană, determinând fenomenele de liză.

Energia necesară digestiei fagocitare provine, pe de o parte, din activitatea glicogenolizei, care măreşte producţia de acid lactic. Pe de altă parte, creşte de cca 10 ori captarea de oxigen şi glucoză.

Formarea fago-lizozomilor este favorizată şi de creşterea sintezei şi încorporării lipidelor necesare noii structuri membranare.

4. *Distrugerea leucocitelor* reprezintă ultima etapă (facultativă) a fagocitozei. Prin excesul de toxine eliberate în urma distrugerii germenilor sau chiar prin fenomene de autoliză datorate enzimelor lizozomale eliberate în citoplasmă, leucocitul este distrus şi transformat într-un globul de puroi.

Funcţia secretoare a leucocitelor în cursul inflamaţiei. Eliberarea enzimelor lizozomale (citaze) în afara leucocitelor a fost intuită încă de Mecinikov. Laureatul premiului Nobel (1908) lega acest fenomen de lezarea sau chiar distrugerea leucocitului în cursul fagocitozei. **Astăzi se ştie că această eliberare este un adevărat proces secretor realizat de leucocitele** intacte şi joacă un rol esenţial în reacţiile locale şi generale ale procesului inflamator. Secreţia se realizează atunci când fago-lizozomul nu este complet separat de membrana celulară, menţinând încă o comunicare cu mediul extern (regurgitare). Este posibilă şi apariţia unei exocitoze, ca urmare a activării receptorilor fără fagocitoză. Prin aceste procese sunt eliminate în mediul extracelular trei categorii de mediatori ai inflamaţiei: este vorba de grupul radicalilor liberi (anionul superoxid, apa oxigenată, radicalii hidroxil, oxigenul atomic etc.), grupul derivaţilor de acid arahidonic membranar (endoperoxizi, tromboxani, prostaglandine) şi, în fine, grupul enzimelor lizozomale (colagenaze, elastaze, catepsine).

Dintre aceşti factori leucocitari, mai importanţi sunt:

— *enzimele lizozomale:* ajunse în afara granulocitului, aceste enzime atacă şi distrug membranele bazale ale epiteliului vascular. Astfel, în cazul glomerulilor renali, ele determină leziunile de glomerulonefrită acută. De asemenea, acţiunea acestor enzime stă la baza fenomenului Arthus, reprezentat de edemul şi necroza locală declanşată prin injectarea subcutanată a antigenului la animalul sensibilizat. Prin acelaşi mecanism se produc şi o serie de alte reacţii vasculare locale sau sistemice, care favorizează ieşirea şi acumularea focală a leucocitelor, având însă o serie de consecinţe funcţionale nefavorabile (lezarea renală, invazia agentului patogen, alterarea irigaţiei unor teritorii).

Enzimele lizozomale acţionează şi prin activarea sistemului kinin-formator (vezi capitolul circulaţie). Ele determină eliberarea a mari cantităţi de polipeptide de tipul bradikininei. Aceşti hormoni locali măresc permeabilitatea, determină instalarea unei vasodilataţii puternice şi activează fagocitoza.

În fine, un ultim efect al acestor enzime lizozomale este şi acela de activare a sistemului complement (vezi mai sus);

— *SRSA (slow reacting substance of anaphylaxis)* reprezintă un factor leucocitar leucotrienic eliberat în cursul fagocitozei. El acţionează asupra granulocitelor bazofile, determinând eliberarea de histamină. Acţiunea puternic arteriolo- şi capilarodilatatoare a acestei amine, combinată cu efectele sale venoconstrictoare, o fac să reprezinte un element declanşator în stările de şoc anafilactic;

— *proteinele bazice* de natură leucocitară, ajunse în mediul focarului inflamator, participă la permeabilizarea vasculară din teritoriu, precum şi la fenomenele de degranulare a mastocitelor (vezi mai jos). S-au descris patru tipuri în această categorie de proteine;

— *pirogenul:* această denumire se referă la substanţe de natură proteică, cu Mr de 10 000. Eliberate de leucocite în focarul inflamator, ele pătrund în circulaţie şi determină, prin stimularea centrilor termogenezei din hipotalamus, reacţia febrilă ce însoţeşte evoluţia focarului;

— *tromboplastina neutrofilică:* granulocitele conţin şi eliberează în cursul fagocitozei acest factor procoagulant. Alături de acesta, s-ar elibera şi o serie de factori cu efecte anticoagulante.

Din cele sumar prezentate, rezultă că produșii de secreție leucocitară sunt capabili să declanșeze fenomene inflamatorii de mare extindere, a căror dezvoltare necontrolată poate duce la riscuri majore pentru integritatea morfo-funcțională a organismului. Controlul acestor reacții și menținerea în limite rezonabile a cantității de factori activi secretați se realizează printr-o serie de inhibitori endogeni ai inflamației. Astfel, ceruloplasmina circulantă (superoxid dismutază) limitează cantitatea de radicali liberi, iar antiproteazele ($alfa_1$-antitripsina și $alfa_2$-macroglobulinele) blochează hidrolazele lizozomale secretate. Concentrația de derivați arahidonici este limitată prin însăși *turnover*-ul rapid ce îl caracterizează. De altfel, prostaglandinele stabile (PGI_2, PGE_1, PGE_2) blochează secreția de hidrolaze lizozomale.

5.2.6.3. Funcțiile granulocitelor bazofile (mastocite)

Mastocitele sunt granulocite specializate în direcția stocării și eliberării de histamină. Ele furnizează cca 1/2 din histamina circulantă. Eliberarea aminei biogene se realizează astfel: într-un prim moment membranele citoplasmatice fuzionează în jurul granulelor individuale; ulterior, granulele fuzionează între ele, formând vacuole mari; în final are loc descărcarea vacuolelor la exterior, prin ruperea membranei celulare.

Mecanismul de eliberare utilizează energia rezultată din glicoliză și este activat de prezența ionilor de Ca^{2+}, Mg^{2+}, precum și de serin esterazele tisulare și leucocitare. Procesul este blocat de adenozin monofosfatul ciclic (cAMP).

5.2.6.4. Complexul monocite-macrofage

Este un ansamblu celular circulant, cu largă variabilitate, caracterizat prin origine și funcție comune. Celulele acestui complex prezintă și particularități morfologice în funcție de țesutul în care ajung și acționează.

Celulele complexului monocite-macrofage provin din aceeași celulă mezenchimală nediferențiată.

La nivel de măduvă, celula stem multipotențială, suferind un proces de programare mieloidă, se transformă într-o celulă unipotențială. Aceasta generează prin diferențiere monoblastul, capul de serie al complexului care dă naștere prin diviziune promonocitului și apoi monocitului sanguin circulant. Diferențierea medulară durează cca 3—4 zile. Monocitul, odată eliberat în sânge, nu circulă decât 1—4 zile, după care, prin diapedeză, pătrunde în țesuturi, unde se maturizează definitiv și este stocat pentru perioade de 2 luni până la ani de zile sub formă de macrofage libere (fig. 93).

Un alt component tisular al complexului monocite-macrofage este grupul macrofagelor fixe. Ele sunt deosebit de dezvoltate în tractul gastro-intestinal, ficat (celulele Kupfer) și splină, unde formează sistemul reticulo-endotelial (SRE). Aceste celule monitorizează fluxurile lichidiene (sânge sau limfă) ce trec peste ele sau în apropierea lor. Raporturile lor

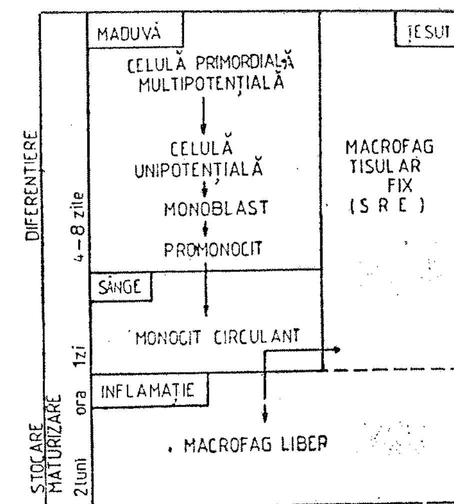


Fig. 93. Cinetica complexului monocite-macrofage.

cu capilarele sinusoide sunt diferite în funcție de țesut și ele reflectă modul specific de acțiune a celulelor. Dacă în ficat macrofagul se află chiar în sângele capilar fără legături vizibile cu endoteliul, în splină și măduva osoasă macrofagele sunt complet extravasculare, iar în ganglionii limfatici formează însăși pereții unor sinusuri limfatice.

În funcție de necesitățile organismului macrofagele fixe pot deveni mobile și invers. În inflamații, trecerea monocitelor din circulație în țesuturi se accelerează semnificativ. Unele macrofage tisulare se pot divide.

Date de morfologie funcțională. Monocitele circulante pot fi de dimensiuni mari (20—30 μm diametru) sau mici (15—20 μm diametru). Nucleul, situat excentric, este rotund sau oval. Forma celulei depinde de starea sa funcțională. Monocitele în mișcare au, în general, o formă triunghiulară, cu unul dintre vârfuri rămas în urmă. Monocitele aderente pe o suprafață (sticlă) se aplatizează, nucleul rămânând central. În acest caz, marginile celulei devin franjurate și prezintă mișcări ondulatorii caracteristice.

Macrofagele tisulare sunt extrem de variate ca aspect și au organitele bine dezvoltate. Diametrul variază între 20—50 μm.

Funcții. *Funcția fagocitară* diferă, după cum este vorba de forma liberă sau de cea fixă.

Macrofagele libere se deplasează spre particula de fagocitat prin fenomene chemotactice declanșate de factori mediatori similari cu cei enumerați mai sus. Se descrie în cazul macrofagelor așa-zisul necrotactism (atracția de către resturile celulare distruse din focarul inflamator). Spre deosebire de granulocite, macrofagul poate fagocita un număr mai mare

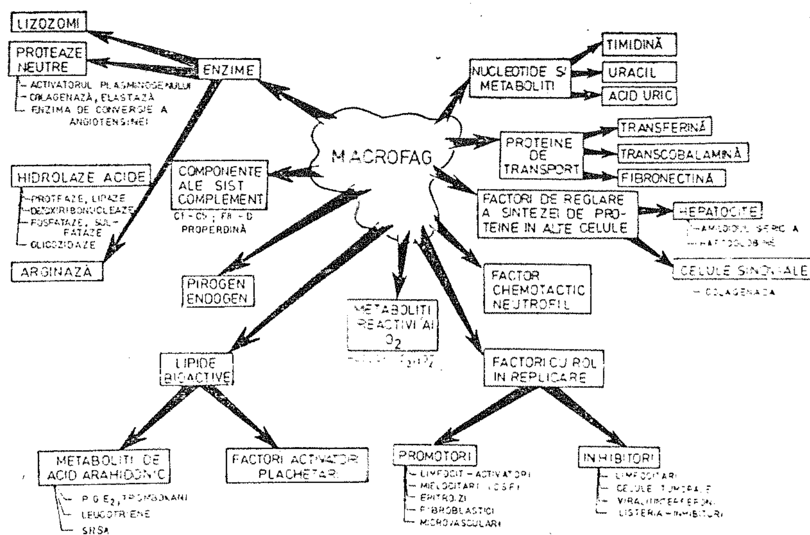


Fig. 94. Funcția de secreție a macrofagelor.

de particule voluminoase. Procesele de pinocitoză și micropinocitoză sunt, de asemenea, foarte active.

Macrofagele fixe (din ficat, ganglioni limfatici) participă la epurarea circulației fie prin extinderea de pseudopode, fie prin deschiderea unor vacuole de captare la suprafață.

Funcția secretoare (rhagiocrină) pare a fi mult mai dezvoltată decât s-a bănuit inițial și compoziția secreției pare a diferi de la o zonă la alta și de la o circumstanță la alta. Ca și în cazul fagocitelor, prin aceste secreții macrofagele au o participare majoră la funcția de apărare locală și generală (fig. 94).

Funcția imunitară: macrofagele interacționează complex cu limfocitele în realizarea apărării specifice a organismului. În acest domeniu, datele și interpretările sunt deosebit de dinamice și departe de a fi definitive.

Interacțiunea macrofagelor cu limfocitele are loc în două etape: etapa de inducere a răspunsului imun, în cursul căreia macrofagul prezintă antigenul limfocitelor T și B în vederea declanșării răspunsului imun; etapa efectoare a imunității celulare (hipersensibilitate întârziată), în cursul căreia limfocitele T activate activează la rândul lor macrofagele în vederea distrugerii antigenului. Antigenul fagocitat este scindat incomplet de macrofag.

Astfel se izolează fragmentele caracteristice ale structurii moleculare antigenice, care reprezintă informația antigenică. Această informație este transmisă limfocitelor T, ce activează limfocitele B, care, pe baza ei, își modifică metabolismul proteic, în sensul sintezei anticorpilor specifici antigenului în cauză. Transmiterea acestei informații de la macrofag la limfocit poate avea loc sub formă complexată sau direct. Fragmentul antigenic, fie că se fixează pe ARN macrofagic, fie că determină producerea în macrofag a unui ARN informațional. În ambele cazuri, urmează o etapă de expulzare a informației astfel prelucrate, care este preluată de limfocit în circulație. Transferul poate avea loc și direct. Pe suprafața macrofagului conținător de informație antigenică se fixează un grup de limfocite, formând așa-zisa „insulă imunologică", frecventă în măduvă, țesutul reticulo-endotelial și limfocitar. În aceste condiții, limfocitul preia direct informația antigenică complexată cu ARN, fără a mai trece printr-o fază circulantă.

În momentul transferului de informație, macrofagul secretă factorii ce inhibă acest proces, controlându-i astfel evoluția. În mod normal, macrofagele nu sunt capabile să distrugă toate formele antigenice. Abia după activarea limfocitelor T, acestea secretă limfokine capabile să inducă o creștere marcată a activităților citocide ale macrofagelor. În rândul acestor factori se includ astăzi: MIF (factorul de inhibare a migrării macrofagelor); MAF (factorul de activare a macrofagelor), factorul chemotactic macrofagic etc. Venind în contact cu acești factori, macrofagul își crește nivelul activității metabolice (creșterea absorbției calciului, a glucozaminei, producere de prostaglandine, de activatori ai fibrinolizei, ai factorilor sistemului complement), crește activitățile: pinocitotică, microbicidală, antitumorală, citotoxică etc.

Funcția metabolică: macrofagele participă la eritrocatereză, degradarea hemoglobinei și reciclarea fierului (vezi mai sus). Prin numeroasele esteraze conținute, ele sunt implicate în metabolismul și sinteza a numeroase lipide (steroizi, lipide aterogene). Ele reprezintă o sursă semnificativă de uree, fixează și degradează insulina, eliberează factori ce induc fibrozarea (cicatrizarea) leziunilor.

5.2.7. LIMFOCITELE

Limfocitele sunt celule caracterizate printr-o mare plasticitate și un deosebit dinamism morfologic și funcțional. În funcție de dimensiuni, se descriu limfocite mici (4—10 µm) și mari (20—30 µm). Cele din urmă au un mare număr de organite celulare. Când limfocitele au nucleul cu cromatina dispusă sub formă de „spițe de roată", sunt denumite plasmocite. De obicei, acestea nu apar în circulație, fiind cantonate în țesutul limfoid și focarul inflamator. La microscopul electronic, suprafața limfocitelor este extrem de neregulată. În culturi celulare iau forma unei oglinzi de mână. Forma lor se datorează prezenței unui uropod, format din microvilozități rigide. Uropodul ar fi implicat în transferul informației antigenice.

Limfocitele îndeplinesc, ca și restul elementelor leucocitare, rolul de efectori în funcția de apărare. Procesele vitale, de la nivel de ce-

lulă până la nivel de organism întreg, se află în permanență sub amenințarea creată de prezența agresorilor biologici (antigenici), pătrunși în țesuturi sau în circulație. Din rândul factorilor antigenici fac parte microorganismele, virusurile, celulele străine (hematii, grefe etc.), proteinele străine sau chiar țesuturile și proteinele proprii, dar care au suferit mutații sau distrugeri parțiale. Acestor multitudini de agresori li se opun *mijloacele de apărare ale organismului*. În funcție de specificitatea acestor mijloace față de un anumit antigen, se descriu două sisteme de apărare imunitară: nespecifică și specifică.

5.2.8. IMUNITATEA

5.2.8.1. Imunitatea specifică și nespecifică

Imunitatea este suma tuturor mecanismelor de apărare naturală ce protejează individul de agresiunea microorganismelor invazive: bacterii, virusuri, fungi, paraziți.

Funcția defensivă este asigurată de limfocite, fagocite (monocite, granulocite neutrofile) și o varietate de celule accesorii (granulocite eozinofile și bazofile, mastocite, plachete și celule prezentatoare de antigen). Acest sistem celular este distribuit difuz în organism, dar tinde să se grupeze într-un număr de organe limfoide, care cuprinde măduva hematogenă, timusul, splina și ganglionii limfatici. Aglomerări ale acestor celule se întâlnesc în țesuturile expuse mai frecvent la pătrunderea agenților patogeni, de exemplu în mucoasa digestivă și în cea a aparatului respirator (țesut limfoid asociat mucoaselor). Țesuturile limfoide sunt divizate funcțional în organe primare și secundare. Organele limfoide primare sunt timusul și bursa Fabricius (păsări) sau echivalentul funcțional al bursei la mamifere — măduva hematogenă. Organele limfoide secundare sunt ganglionii limfatici, splina, țesutul limfoid difuz și foliculii limfoizi. Variatele componente celulare interacționează, producând un răspuns imun coordonat și orientat spre eliminarea patogenilor și restrângerea la minimum a leziunilor produse de aceștia.

Există două tipuri de imunitate: *a*) nespecifică și *b*) specifică.

Mecanismele fiziologice ale imunității înnăscute nu sunt dependente de o recunoaștere specifică a structurilor străine: o aceeași barieră defensivă (pielea, epiteliile mucoaselor, enzimele din secreții, fagocitele, complementul, interferonii) conferă protecție față de diverși agenți patogeni sau potențial patogeni.

Răspunsul imun specific (adaptabil sau dobândit), ce este inițiat de expunerea la sau contactul cu o anume substanță ori structură străină (numită antigen), presupune proliferarea limfocitelor, diferențierea și maturarea lor, secreția de factori solubili și anticorpi capabili de a reacționa cu antigenul și „memorarea" agentului agresor (răspunsul imun primar). La un contact ulterior cu același agent răspunsul este mai rapid, mai amplu și mai exact orientat, prin afinitatea crescută a anticorpilor și prin reacția mai promptă a celulelor sensibilizate. Rezistența conferită organismului agresat este mult sporită (răspuns imun secundar). Celulele implicate în reacțiile care conduc la un răspuns imun specific sunt programate să recunoască antigenul. Antigenul selectează acele celule care poartă receptori cu specificitatea corespunzătoare structurii sau conformației sale și generează, pe calea proliferării și a diferențierii, expansiunea unei clone de celule reactiv-specifice. Acest proces este numit selecție clonală.

Astfel, reacției imune specifice i se pot descrie patru caracteristici esențiale:

1. o fază de inducție, care cuprinde evenimentele de selectare și activare a limfocitelor în intervalul de timp ce urmează imediat expunerii la antigen;
2. abilitatea de a distinge, în cursul fazei efectorii, propriul de străin;
3. specificitatea, care restrânge reacțiile mediate prin anticorpi ori limfocite sensibilizate strict asupra antigenului omolog (declanșant);
4. memoria imunologică, care permite reactualizarea reacției la o reîntâlnire ulterioară cu antigenul grație persistenței unor limfocite specializate în acest scop (limfocitele cu „memorie").

Răspunsul imun specific este mediat prin două mecanisme interdependente: umoral și celular.

Imunitatea umorală implică funcția limfocitelor B — burso-dependente (la păsări) sau derivate din măduva hematogenă (la mamifere). Celulele B exprimă receptori imunoglobulinici de o singură specificitate pe suprafața lor. Când acești receptori interacționează cu un antigen corespunzător, celula este activată, proliferează clonal, se diferențiază în plasmocit, care secretă cantități mari de imunoglobuline. Aceste imunoglobuline secretate reacționează specific cu același antigen care a activat inițial limfocitul B în repaus. Imunoglobulinele, ca proteine din fracția plasmatică a serului, reprezintă componenta umorală, solubilă, a sistemului imun specific.

Imunitatea celulară, sau mediată celular, implică funcția limfocitelor T (derivate din timus). Celulele T exprimă pe suprafața lor molecule-receptor care, structural, sunt similare imunoglobulinelor, fiind specifice pentru un anume antigen.

Când antigenul omolog vine în contact cu acest receptor, el produce activarea, proliferarea și diferențierea celulei T. Rezultatul final al acestei expansiuni este reprezentat de apariția unei varietăți de subseturi celulare T cu diverse funcții. Aceste celule, pe care le întâlnim în sângele periferic și țesutul limfoid, sunt componenta celulară a sistemului imun specific.

Deși termenii de „umoral" și „celular" sau „mediat celular" se referă, de obicei, la răspunsul imun specific, răspunsurile umorale și celulare pot fi, de asemenea, nespecifice (implicând funcția fagocitelor sau activarea complementului).

5.2.8.2. Componentele sistemului imun nespecific

Prima linie de apărare antiinfecţioasă — sistemul imun nespecific — oferă protecţie prin următoarele componente: bariere mecanice, inhibitori chimici şi biochimici, factori fiziologici, fagocitoză, opsonizare, factori umorali, limfocite.

Barierele mecanice împiedică ataşarea şi penetrarea agenţilor infecţioşi. Această funcţie este asigurată de pielea intactă şi mucusul suprafeţelor mucoase.

Colonizarea şi dezvoltarea bacteriilor este prevenită de acţiunea a numeroase substanţe întâlnite în produşii de secreţie: acizii organici din secreţia glandelor sebacee, acidul clorhidric din stomac, acizii graşi, acizii biliari, enzimele din salivă, lizozimul din lacrimi, lactoferina, tripsina, spermina.

Dintre factorii fiziologici ce contribuie la imunitatea nespecifică putem reţine: *a*) temperatura corpului: multe microorganisme se dezvoltă precar la 37°C; *b*) presiunea de oxigen: crescută în special în plămâni, inhibă creşterea anaerobilor; *c*) balanţa hormonală: o creştere a corticosteroizilor deprimă răspunsul inflamator şi scade rezistenţa la infecţii.

Fagocitoza reprezintă un mecanism central în imunitatea înnăscută, fiind procesul prin care substanţele particulate, cum ar fi bacteriile, sunt ingerate de o celulă şi distruse. Fagocitoza este o formă a endocitozei şi se deosebeşte de pinocitoză sau de procesul de internalizare a lichidelor şi soluţiilor. Funcţia de fagocitoză necesită şi presupune: energie generată de metabolismul glucozei, sinteză de noi membrane celulare şi un sistem activ de proteine contractile citoplasmatice. Fagocitele pot fi întâlnite în ţesuturi sau sunt libere în circulaţie. Leucocitele polimorfonucleare neutrofile (PMN-N) sunt granulocitele din circulaţie capabile să migreze rapid, ca răspuns la invazia locală a microorganismelor. Într-un număr mult mai mic decât polimorfonuclearele neutrofile, monocitele pot, de asemenea, migra din circulaţie în afara vasului, unde se diferenţiază în macrofage tisulare. Strategic plasate, aceste celule se întâlnesc pretutindeni: în alveolele pulmonare, splină şi ganglioni limfatici, sinusoidele hepatice (celulele Kupfer), cavitatea sinovială (celulele *A* sinoviale), ţesutul conjunctiv (histiocitele), rinichi (celulele mezangiale), creier (celulele microgliale). Migrarea fagocitelor din capilare prin traversarea endoteliului — diapedeza — este favorizată de creşterea permeabilităţii capilare şi se face spre sediul infecţiei, pe direcţia gradientului de concentraţie realizat de acumularea unor factori solubili (factori chemotactici) la locul de pătrundere a agentului patogen. Această mobilizare şi mişcare orientată se numesc chemotaxie.

După realizarea contactului cu elementul particulat şi legarea acestuia de suprafaţa celulară, fagocitul îl înglobează treptat în interiorul celulei, prin invaginarea membranei. Acest proces de activare a membranei duce, în final, la formarea unei vacuole fagocitice în citoplasmă, numită fagozom. Lizozomii — saci citoplasmatici cu enzime, conectaţi la faţa internă a membranei — fuzionează cu fagozomul, realizând fagolizozomul. În interiorul fago-lizozomului, materialul străin înglobat este

digerat pe cale enzimatică. Lizozomii conţin în proporţii diferite două categorii de granule: 33% primare (azurofile) şi 67% secundare. Cele primare conţin numeroase enzime hidrolitice: mieloperoxidază, lizozim şi proteine bazice (cationice) bogate în arginină. Granulele secundare conţin: fosfatază alcalină, lactoferină, lizozim. Enzimele acestor granule secundare sunt primele eliberate în fagozom, de obicei înainte ca vacuola să se fi închis complet. Astfel, ele sunt expulzate parţial şi în spaţiul interstiţial, eliminarea lor fiind denumită exocitoză. Evenimentele metabolice din timpul fagocitozei produc un număr de metaboliţi toxici ai oxigenului: anion superoxid (oxigen molecular ce capteazǎ un electron în plus), apă oxigenată, radical hidroxil, oxigen singlet (unul din electroni se deplasează pe o orbită cu energie mai mare). Toţi aceşti produşi, foarte instabili, sunt în acelaşi timp şi foarte toxici pentru bacterii.

Pe lângă liza intracelulară a elementelor particulate străine, macrofagele secretă numeroşi compuşi cu efect protector pentru organism. Dintre aceştia distingem: factori de diferenţiere celulară, factori citotoxici (factorul de necroză tumorală — TNF), pirogeni endogeni (interleukina-1 şi interleukina-6 — IL-1, respectiv IL-6), componente ale complementului (de la C1 la C5, properdina, factorii B, D, I, H). Sunt eliberate, de asemenea, variate proteine plasmatice şi factori de coagulare, α-interferon (IFN-α), enzime hidrolitice (colagenaze, lipaze, fosfataze), metaboliţi ai acidului arahidonic (prostaglandine, tromboxani şi leucotriene).

Fagocitoza poate avea loc în mod direct, în urma legării nespecifice a bacteriei de suprafaţa celulară, sau poate fi remarcabil amplificată şi facilitată în urma opsonizării microorganismelor.

Opsoninele sunt substanţe prezente în plasmă şi ser ce se leagă de elementele particulate şi le conferă astfel o susceptibilitate mult sporită la fagocitoză. Opsoninele găsite în ser includ: produşii de clivare a componentelor complementului (C3b, C5b), anticorpii (mai ales IgG_1 şi IgG_3, dar şi IgG_2, IgG_4 şi IgA).

Celulele fagocitice posedă receptori membranari pentru aceste molecule, ceea ce facilitează legarea materialului străin de suprafaţa celulară. Proteina C reactivă, fibronectina, leucotrienele acţionează, de asemenea, ca substanţe opsonizante. La acţiunea fagocitelor se mai adaugă, ca elemente ale apărării nespecifice — antibacteriene sau antivirale, o serie de alţi factori umorali şi celulari. Complementul, interferonii (IFN-α, secretat de leucocite, IFN-β, secretat de fibroblaşti) şi limfocitele natural ucigaşe (NK — *Natural Killer*). Complementul, sau sistemul complement, este un grup de factori format din cel puţin 15 proteine serice, care, în mod normal, sunt inactive funcţional. Asemănător cu alte sisteme enzimatice din plasmă (coagulare, fibrinoliză), activarea sistemului complement de către un stimul declanşator (de exemplu, bacterii) produce un răspuns rapid, amplificat, mediat de un fenomen de cascadă, unde produsul unei reacţii este catalizatorul enzimatic al următorului component din sistem. Activarea cascadei comple-

mentului are efecte funcționale variate, producând opsonizarea și liza bacteriilor, formarea de factori chemotactici, eliberarea de histamină, serotonină și alți compuși vasoactivi prin activarea mastocitelor și bazofilelor, cu stimularea, astfel, a răspunsului inflamator.

Activarea complementului poate avea loc pe două căi, denumite calea clasică și calea alternă. Calea alternă este inițiată de pătrunderea bacteriilor și reprezintă o manieră de reacție imună nespecifică. Calea clasică este declanșată de prezența anticorpilor, fiind un mecanism al imunității adaptabile, specifice, mai recent apărut în evoluție. Ambele căi evoluează în trei faze:

1. un eveniment de „recunoaștere", ce inițiază cascada complementului;
2. o fază de amplificare, care realizează activarea fracțiunii C3, component critic al cascadei;
3. o fază de atac membranar, ce culminează cu formarea de canale în membrana celulară și liza țintei.

Cele două căi (alternă și clasică) diferă în ceea ce privește fazele de inițiere și amplificare, faza de atac membranar fiind identică.

Răspunsul imun nespecific este identificat, de asemenea, la nivelul unor celule limfoide. Aceste limfocite, care conțin adesea granulații citoplasmatice azurofile, sunt citotoxice față de o varietate de ținte celulare, în absența oricăror expuneri anterioare la antigen. Aceste limfocite se numesc celule natural (spontan) ucigașe (NK). Celulele NK au o funcție citotoxică față de celule autologe infectate viral și unele celule tumorale. Se pare că ar avea un rol în unele infecții bacteriene, parazitare sau micotice. Sunt implicate, de asemenea, în reglarea hematopoiezei. Ele acționează asupra celulei-țintă în urma unui contact celular intim și a eliberării de perforine din granulele citoplasmatice. Perforinele eliberate polimerizează tubular și se inseră în membrana celulei-țintă, care este astfel lizată. Perforinele au o structură și un mod de acțiune asemănătoare cu cele ale sistemului complement. Celulele NK nu posedă o specificitate antigenică și nu dobândesc memorie imunologică în urma expunerii la celule infectate viral sau tumorale.

5.2.8.3. Antigene și imunogenitate

Răspunsul imun specific, declanșat de pătrunderea în organism a unei macromolecule sau a unei celule străine, este caracterizat prin apariția de proteine specifice — anticorpi, ce reprezintă produsul final de secreție a limfocitelor B sau/și a limfocitelor specific reactive, numite celule T. Anticorpii sunt receptori ai sistemului imun, care recunosc și leagă specific anumite structuri moleculare. Structurile moleculare ce pot fi recunoscute și legate specific de către receptorii sistemului imun se numesc antigene.

Ceea ce este străin *(non-self)* față de planul propriu de organizare biologică a individului *(self)* poate declanșa, în urma contactului cu sistemul imun, un răspuns imun. Substanțele străine (antigenele) ce induc răspunsuri imune posedă două proprietăți: imunogenitate și antigenitate.

a) *Imunogenitatea* reprezintă capacitatea inerentă a unei substanțe de a induce un răspuns imun specific, exprimat prin formarea de anticorpi sau/și de limfocite imune. În aceste condiții, substanța poate fi denumită și imunogen.

b) *Antigenitatea,* sau reactivitatea specifică, este proprietatea unei substanțe de a reacționa specific cu anticorpii sau limfocitele pe care le-a generat.

Proprietatea substanței conferită de antigenitate este deosebit de importantă. Reacția antigen-anticorp este probabil cea mai specifică reacție cunoscută în biologie.

Substanțele imunogenice sunt întotdeauna antigenice. Substanțele care posedă proprietatea de antigenitate nu sunt în mod necesar imunogenice. Această situație este evidentă în cazul haptenelor.

Haptenele sunt „antigene parțiale", putând reacționa cu limfocitele imune sau cu anticorpii. Cu toate acestea, haptenele nu sunt imunogenice: ele nu pot să declanșeze singure producerea de anticorpi ori limfocite reactiv specifice. Haptenele sunt, de obicei, molecule prea mici pentru a fi în același timp și imunogenice. Dacă haptena este cuplată pe o moleculă-purtător, ea devine înzestrată cu proprietăți imunogenice. Moleculele purtătoare pot fi: albumine, globuline ori polipeptide sintetice. Exemple clasice de haptene în medicina clinică sunt antibioticele, analgezicele ori alți compuși cu greutate moleculară mică. Odată introduse în organism, drogurile se cuplează adesea cu molecule purtătoare, devenind imunogenice. Răspunsul imun pe care îl vor declanșa poate fi exagerat și nociv, fiind denumit răspuns alergic.

Haptenele sunt, de obicei, atașate artificial la unele molecule. Moleculele native posedă însă anumite zone sau situsuri de legare și reacție cu anticorpul, denumite „determinanți antigenici" sau „epitopi".

Epitopii sunt, funcțional, similari cu haptenele, cu diferența că epitopii, ca grupări determinante ale reacției cu anticorpii, sunt parte integrală din molecula nativă (fig. 95). Epitopii pot fi foarte mici (de exemplu, 4—5 reziduuri de aminoacizi ori de monozaharide grupate în aceeași zonă spațială). Epitopii unui antigen pot fi liniari (o secvență continuă de aminoacizi), ori conformaționali (aminoacizi învecinați spațial într-o anumită zonă a moleculei, dar nesuccesivi în lanțul polipeptidic). Topografic, unii determinanți antigenici (epitopi) se pot găsi pe suprafața moleculei de antigen, în timp ce alții pot fi situați intern. Aceștia din urmă se exprimă și devin activi (induc formarea de anticorpi și limfocite imune) numai după ce antigenul a fost scindat enzimatic sau „procesat" de o celulă fagocitică.

Pe de altă parte, epitopii sunt imunoreactivi numai dacă aminoacizii lor sunt spațial accesibili datorită structurii terțiare (cuaternare) a proteinelor. Acești epitopi, numiți și grupări determinante sau determinanți antigenici, conferă specificitate moleculei de antigen și sunt cei care determină răspunsul imun. Anticorpii generați în cursul răspunsului imun sunt specifici pentru acești epitopi. O moleculă de antigen

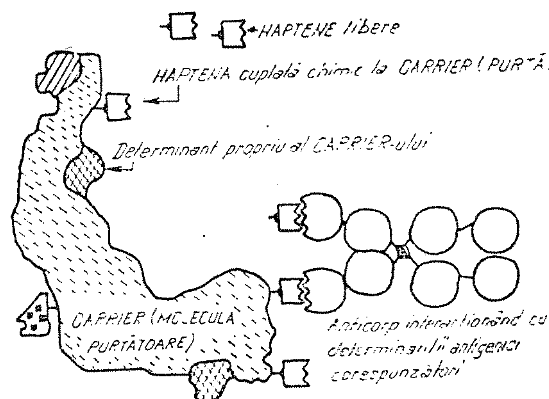


Fig. 95. Structura unui antigen, cu epitopi proprii sau haptene cuplate. Determinanţii antigenici (epitopi, haptene) reacţionează specific cu paratopii anticorpilor corespunzători.

poartă, de obicei, mai multe seturi (sute, câteodată) de epitopi distincţi. Fiecare set de epitopi identici determină apariţia unui anticorp specific. Valenţa unui antigen se exprimă în raport de numărul epitopilor dintr-un set. Antigenul poate fi, deci, multivalent.

Desigur, antigenitatea unei molecule poate fi modificată artificial; se pot adăuga sau îndepărta epitopi. Cu fiecare schimbare, antigenitatea este schimbată. Conjugând haptene la molecula de antigen putem produce noi antigene şi noi specificităţi. Denaturarea sau hidroliza proteinei vor distruge, practic, întotdeauna epitopii conformaţionali.

Există o relaţie directă între amplitudinea răspunsului imun şi gradul imunogenităţii antigenului. Gradul de imunogenitate (inducerea unui răspuns imun în anticorpi ori limfocite specific reactive) a unei molecule de antigen este influenţat de diverşi factori. Relaţia este de proporţionalitate directă între imunogenitate şi produsul dintre „străin" (diferenţa filogenetică), complexitate chimică şi greutate moleculară. Rezultă, astfel, substanţe puternic imunogene, slab imunogene şi variate grade intermediare. În plus, structura chimică a antigenului, dispoziţia şi variabilitatea epitopilor influenţează calitatea răspunsului umoral în anticorpi. Majoritatea antigenelor vor determina proliferarea, diferenţierea şi maturarea limfocitelor B şi, deci, sinteza şi secreţia de anticorpi numai ca urmare a unei stimulări concomitente a limfocitelor T. Limfocitele T care asistă şi ajută (prin intermediul unor factori solubili) limfocitele B se numesc limfocite T *helper* (ajutătoare). Din acest motiv, acest tip de răspuns, ce implică cooperare T—B, se numeşte timus-dependent (dat fiind că celulele T provin din timus).

O categorie limitată de antigene determină răspunsuri timus-independente. Antigenele implicate în aceste cazuri sunt caracterizate printr-o structură monoton-repetitivă a aceluiaşi tip de epitopi. Majoritatea sunt polizaharide ori proteine polimerizate (flagelina). Limfocitele B astfel stimulate vor produce numai IgM. În plus, răspunsul de tip anamnestic nu va apărea la administrările ulterioare ale aceluiaşi antigen.

5.2.8.4. Anticorpii

Anticorpii sau imunoglobulinele sunt glicoproteine prezente în fracţia gamma-globulinică a serului. Anticorpii se găsesc atât în compartimentul intravascular, cât şi în cel extravascular. Proteinele plasmatice care scaldă ţesuturile asigură un schimb zilnic de 25% între cele două compartimente. Imunoglobulinele circulante sunt secretate de plasmocite, celule finale ale liniei celulare B. În lipsa unei stimulări antigenice, imunoglobulinele prezente în plasmă şi ţesuturi constituie aşa-numitul „fond imunologic de anticorpi naturali". Între aceşti anticorpi naturali există o gamă largă de specificităţi capabile să reacţioneze cu un număr foarte mare de antigene. În urma expunerii la un antigen, ca urmare a stimulării limfocitelor B, categoria sau clasa de anticorpi ce vor interacţiona specific cu acel antigen creşte foarte mult. Aceşti anticorpi se vor lega specific de antigenul care a indus formarea lor, realizând mecanismul umoral al răspunsului imun.

Unitatea structurală de bază a unei molecule de imunoglobuline — monomerul — constă din patru lanţuri polipeptidice legate covalent prin punţi disulfidice (fig. 96). Structura monomerului de imunoglobulină include două lanţuri identice grele H (*Heavy*), de 450—600 de reziduuri de aminoacizi, şi două lanţuri identice uşoare L (*Light*), de aproximativ 230 de reziduuri, stabilizate şi legate prin punţi disulfidice intra- şi interlanţuri. De lanţurile grele sunt ataşate molecule de carbohidraţi. Diferitele clase de imunoglobuline sunt alcătuite din monomeri sau din polimeri ai acestei structuri de bază. Lanţurile grele sunt de cinci tipuri majore (μ, δ, γ, α, ε). Ambele tipuri de lanţuri, grele şi uşoare, sunt pliate în domenii. Domeniile reprezintă regiunile globulare ale proteinei. Domeniile anticorpilor constau din două planuri de lanţuri beta plisate, menţinute apropiate prin forţe hidrofobe şi stabilizate prin punţi disulfidice. Anticorpii pot fi grupaţi, pe baza similitudinilor structurale,

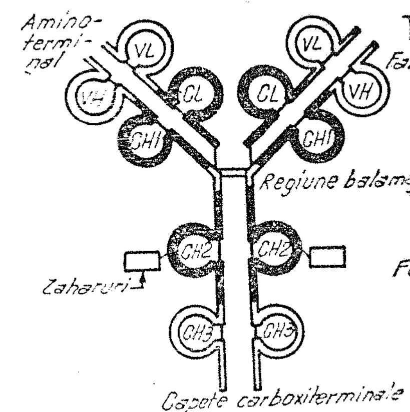


Fig. 96. Molecula de IgG tipică (monomer) formată din patru lanţuri peptidice, două tip L (uşoare) şi două tip H (grele). (V, domeniul variabil. C, domeniul constant). Buclele corespund câte unui domeniu. Intradomeniu şi între lanţurile grele H există punţi disulfidice. Prin digestii enzimatice corespunzătoare se pot obţine fragmentele: Fab (fragment de legare a antigenului) şi Fc (fragment constant). În Fab, lanţurile L şi H se menţin legate prin puntea disulfidică.

în diferite clase şi subclase, dependente de natura lanţului lor greu (μ, δ, γ, α, ε). Fiecare clasă este destinată unei anumite funcţii. La mamifere există cinci clase de imunoglobuline: IgM, IgD, IgG, IgA, IgE. Unele dintre ele sunt divizate în subclase. Numărul de subclase pentru fiecare clasă variază de la specie la specie. La om există patru subclase pentru IgG (IgG_1 — ... — IgG_4), două pentru IgA. În cadrul imunoglobulinelor din aceste clase, lanţurile uşoare sunt de două tipuri, K sau λ. Tipurile de lanţuri uşoare K sau λ se pot combina cu oricare dintre tipurile de lanţ greu.

Examinarea gradului de variabilitate a aminoacizilor între diferitele molecule de anticorpi ai aceleiaşi clase indică faptul că cea mai mare variabilitate a secvenţelor de aminoacizi este concentrată la nivelul domeniilor de la capetele amino-(N) terminale ale lanţurilor grele şi uşoare. Din acest motiv, această regiune este denumită regiune variabilă (V), în timp ce restul moleculei, cu o variabilitate foarte mică, este denumită *regiune constantă* (C). Astfel, V_H şi V_L sunt domeniile variabile ale lanţurilor grele, respectiv uşoare, iar C_L şi C_{H1}, C_{H2}, C_{H3} — domeniile constante. Regiunea variabilă conţine, la rândul ei, trei zone hipervariabile, denumite şi „regiuni determinante ale complementarităţii" (CDR), care formează, de fapt, situsul de combinare cu antigenul.

Din punct de vedere biologic, molecula de imunoglobulină este bifuncţională. Ei i se poate identifica şi separa un fragment, ce conţine şi situsul de legare a antigenului (Fab), şi un fragment cu funcţii efectoare, constituit din regiunile constante ale lanţului greu dinspre capătul carboxiterminal (Fc). La limita dintre cele două fragmente, Fab şi Fc, molecula este prevăzută cu punţi disulfidice plasate între lanţurile grele, zonă ce realizează „regiunea balama". Regiunea balama conferă flexibilitate moleculei de anticorp.

Moleculei de imunoglobulină i se poate descrie o variabilitate izotipică, allotipică şi idiotipică. Variabilitatea izotipică, coincide cu clasele şi subclasele prezente la toţi membrii speciei (IgM, IgD, $IgG_{1...4}$, IgA_1, IgA_2, IgE). Allotipurile sunt variante alelice ale izotipurilor şi se datoresc diferenţelor genetice intraspecie. Idiotipurile reprezintă determinanţi structurali unici (secvenţe de aminoacizi) din regiunea variabilă, funcţional asociate cu capacitatea de legare a antigenului. Variabilitatea idiotipică se corelează astfel cu hipervariabilitatea regiunilor determinante ale complementarităţii (CDR) şi, în ultimă instanţă, cu cea a situsului de legare a antigenului. Situsul de legare a antigenului (epitopului) este o arie de interacţiune specifică şi se numeşte *paratop*.

Sistemul imun uman este capabil de a produce un număr imens de molecule de anticorpi diferite, fiecare cu propria sa specificitate antigenică. Această diversitate este posibilă datorită faptului că genele pentru imunoglobuline interacţionează într-un mod special. ADN embrionic conţine un număr mare de gene pentru regiunile variabile ale lanţurilor grele (H) şi uşoare (L). Apariţia unei game largi de linii de celule B şi plasmocite ce produc lanţuri H (L), diferite de la o linie celulară la alta, este posibilă datorită unui proces de recombinări soma-

tice (rearanjări de gene pe ADN şi deleţii). La acest fenomen se adaugă o rată mare de mutaţii somatice la nivelul genelor lanţurilor H şi L. Numărul maxim de paratopi distincţi astfel rezultaţi s-ar ridica la 10^{15}—10^{20}, ceea ce constituie „repertoriul imunologic".

5.2.8.5. Celulele implicate în răspunsul imun specific

Macrofagele funcţionează ca celule accesorii în răspunsul imun. Macrofagele sunt cele mai importante celule prezentatoare de antigen (APC), care procesează antigenul şi-l prezintă celulelor limfoide. Interacţiunea lor cu antigenul este prima etapă în inducţia răspunsului imun. Celulele foliculare dendritice, celulele dendritice interdigitate din splină şi ganglionii limfatici, celulele Langerhans din piele şi limfocitele B pot, de asemenea, prezenta eficace antigenele. Recunoaşterea antigenului de către celula T implică prezentarea obligatorie a acestuia în asociere cu molecule ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) de clasă I sau de clasă II. În afară de funcţia de prezentare a antigenului celulelor T şi B, macrofagele eliberează mediatori solubili, cum ar fi monokinele (cu efecte *hormon-like*), între care menţionăm interleukina-1 (IL-1), care stimulează celulele T în diferenţiere, maturare şi secreţie de limfokine (fig. 97).

Complexul major de histocompatibilitate (MHC) este un ansamblu de molecule cu funcţie esenţială în cooperările dintre celulele sistemu-

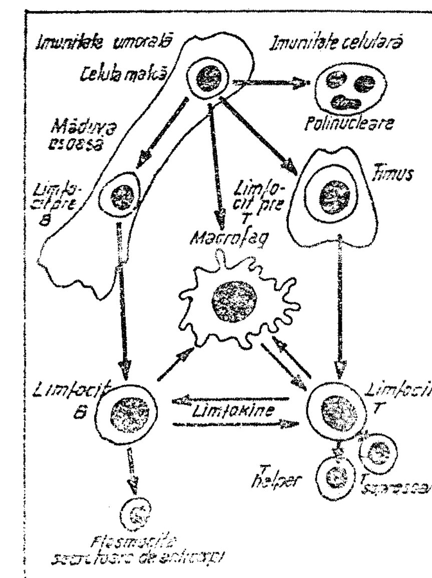


Fig. 97. Căile de formare a limfocitelor B şi T.

lui imun. Ele pot îngloba într-o zonă specială a moleculei lor, cu configurație de cupă, diverse antigene. Aceste antigene sunt fragmente peptidice, provenite fie din proteinele proprii *(self)*, fie din antigenele străine *(non-self)*. Existența acestui complex a fost descoperită în urma studierii fenomenului de respingere a grefelor.

Limfocitele T: precursorii celulelor T, proveniți din celula sușă hematopoietică, pătrund în timus, unde proliferează, se diferențiază și devin celule T imunocompetente. Diferențierea este însoțită de apariția și schimbarea unor markeri de suprafață. Instruirea limfocitelor T se desăvârșește în cortexul profund și în medulara timică prin două fenomene esențiale: selecția pozitivă și selecția negativă. Selecția pozitivă presupune recunoașterea complexului major de histocompatibilitate (MHC) propriu, expus pe celulele epiteliale timice. Fenotipul timusului care conține ambele clase (I și II) ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) favorizează proliferarea timocitelor (limfocitelor T din timus), care pot recunoaște moleculele de MHC proprii *(self)* — fenomen denumit restricție MHC timică. Selecția negativă constă în eliminarea acelor celule T ce recunosc MHC asociat cu peptide proprii *(self)* de pe suprafața celulelor dendritice și a macrofagelor din medulară. Eliminarea sau inactivarea celulelor ce reacționează cu structurile proprii generează fenomenul de „*self* toleranță". Celulele T imunocompetente vor recunoaște doar ceea ce este străin planului de organizare a organismului *(non-self)*. Pe măsură ce timocitele se diferențiază, ele se selectează nu numai în ceea ce privește discriminarea *self*-ului de *non-self*, ci și în privința unor funcții efectoare. Astfel, în populația de celule T vom distinge mai multe subtipuri funcționale. Limfocitele T se pot caracteriza și prin punerea în evidență a unor markeri de suprafață (molecule proteice membranare), ce funcționează în general ca receptori. Aceste molecule de suprafață includ: molecule MHC clasa II (numai pe T activate) și clasa I, numeroși markeri CD *(„Cluster of Differentiation")* și receptorul pentru antigen (TCR). Dintre markerii CD (identificabili cu ajutorul unor anticorpi monoclonali), CD2, CD3, CD5 se întâlnesc pe majoritatea limfocitelor T circulante. CD4 și CD8 sunt prezente pe diferite subseturi de limfocite T. Acești doi markeri leagă moleculele de MHC de clasă II și, respectiv, I de pe macrofage sau alte celule în timpul prezentării antigenului.

Limfocitele T CD8+ (ce prezintă CD8 pe membrană) sunt fie celule T citotoxice, fie celule supresoare. Limfocitele T citotoxice (Tc), denumite și limfocite citolitice timus-dependente (CTL), produc liza specifică a unor celule-țintă purtătoare de antigen. Celulele T citotoxice recunosc epitopul străin în asociere cu moleculele MHC clasa I. Ele debarasează organismul de celulele ce exprimă antigenele străine și *non-self*. Celulele T citotoxice sunt induse și active față de tumori, celule infectate viral și țesuturi allogenice (transplante).

Limfocitele supresoare sunt, de asemenea, CD8+. Aceste celule sunt induse din precursori, în urma contactului cu antigenul, de obicei independent de asocierea cu MHC. Astfel, antigenele native *(self)* pot stimula dezvoltarea celulelor T supresoare (Ts) autoreglatoare. De asemenea, antigenele prezente în forme neimunogenice sau în concentrații foarte mari pot induce apariția și funcționarea celulelor T supresoare specifice. În urma recunoașterii antigenului de către celulele T supresoare, acestea vor interfera cu dezvoltarea răspunsului imun prin eliberarea de factori supresori solubili. Unii factori supresori au specificitate pentru epitopii antigenului, sugerându-se posibilitatea ca aceștia să fie receptori ai celulelor T (TCR) eliberați de pe membrană.

Limfocitele CD4+ sunt limfocite T *helper* (ajutătoare). Limfocitele T *helper* (Th) recunosc antigenul specific numai asociat cu MHC clasa II. Acest subset de celule T acționează asupra limfocitelor B, Tc, dar și asupra macrofagelor, eozinofilelor, mastocitelor, celulelor NK. Celulele Th activate promovează proliferarea și diferențierea acestora, precum și a lor însăși, prin intermediul a numeroși factori secretați: interleukinele-2, 3, 4, 5, 6, 10, γ-interferonul, factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α), limfotoxina (TNF-β).

Funcția celulelor T este asigurată de receptorul pentru antigen (TCR). Pentru o celulă T dată, receptorii TCR sunt identici între ei. Moleculele TCR de pe o celulă T sunt capabile să recunoască specific numai un anumit epitop (antigen). Spre deosebire de anticorpi (sau de receptorii imunoglobulinici de pe suprafața limfocitelor B), structurile antigenice recunoscute de receptorii pentru antigen (TCR) ai celulelor T trebuie să fie, de regulă, asociate cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC). Recunoașterea unui determinant antigenic dat (epitop), de către o celulă T specifică, se realizează, deci, numai în cazul în care acel determinant este asociat cu o moleculă MHC clasa I sau II, situată pe membrana unei celule prezentatoare. De fapt, TCR recunoaște specific atât determinantul, cât și molecula MHC asociată acestuia. Moleculele CD4 sau CD8 (în funcție de subsetul celular T) vin, de asemenea, în contact cu o zonă a moleculei MHC de clasă II, respectiv I *(fig. 98)*.

Receptorul celulei T pentru antigen (TCR) este legat necovalent la nivelul membranei celulare cu lanțurile moleculei CD3, realizând un complex molecular, care, aparent, face contact atât cu antigenul, cât și cu complexul major de histocompatibilitate.

Din punct de vedere genetic, generarea receptorului pentru antigen al celulei T este identică cu cea a imunoglobulinelor. Spre deosebire de repertoriul imunoglobulinelor, repertoriul antigenic al TCR nu include determinanți conformaționali. TCR recunoaște specific numai scurte porțiuni de secvență primară ce sunt expuse pe suprafața celulei prezentatoare de antigen într-o cupă moleculară: „cupa" de prezentare a MHC. Dacă la imunoglobuline se descriu cinci clase de molecule (cinci izotipuri majore), la TCR sunt descrise două clase: receptori tip $\alpha\beta$ și, respectiv, $\gamma\delta$.

Limfocitele B: precursorii celulelor B își au originea în celulele sușă din măduva hematopoietică. În timpul maturării, ce are loc de asemenea în măduvă, limfocitul B suferă unele rearanjamente genice. Aceasta determină specificitatea antigenică a celulelor B încă înainte ca ele să populeze organele limfoide secundare. Mai târziu, recombinările soma-

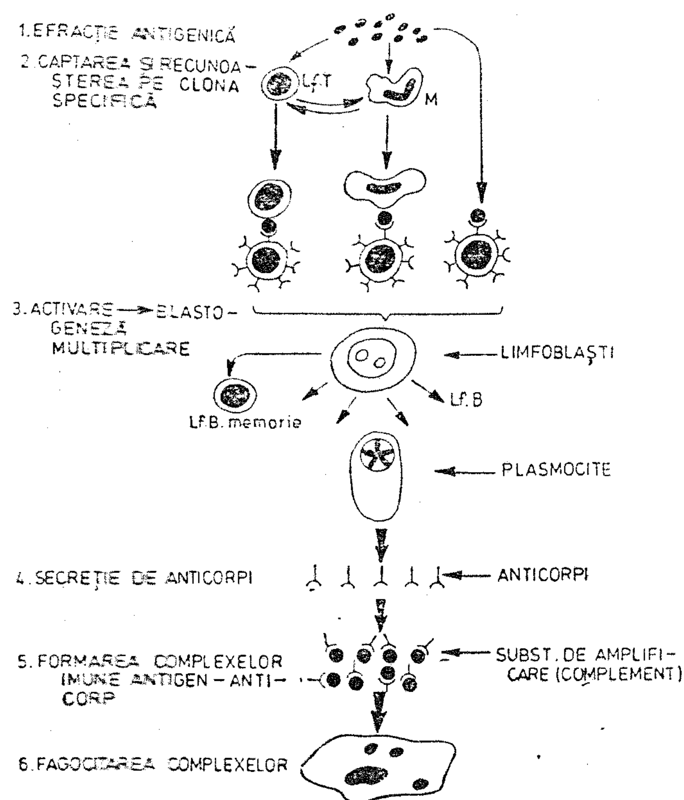


Fig. 98. Efectele răspunsului imun umoral.

tice genice permit liniei celulare să efectueze comutarea de la o clasă de imunoglobuline la alta, fără schimbarea specificității antigenice.

Când celula B migrează în circulație și în țesutul limfoid periferic, ea poartă pe membrana sa imunoglobuline și este pregătită să interacționeze cu antigenul. Contactul dintre epitopul antigenului și receptorii imunoglobulinici membranari declanșează diviziunea celulară. Acest proces este mult amplificat prin interleukinele secretate de limfocitele T *helper* (Th). Celula B se poate matura în două direcții: spre plasmocit, ce va secreta cantități mari de imunoglobuline, sau spre celula B cu memorie, responsabilă de proliferarea rapidă din răspunsul anamnestic. În afară de receptorii imunoglobulinici membranari (în special monomeri IgM), pe suprafața celulelor B pot fi găsiți și alți markeri caracteristici acestei populații: CD10 (celule B imature), CD19, CD20, CD21, CD22,

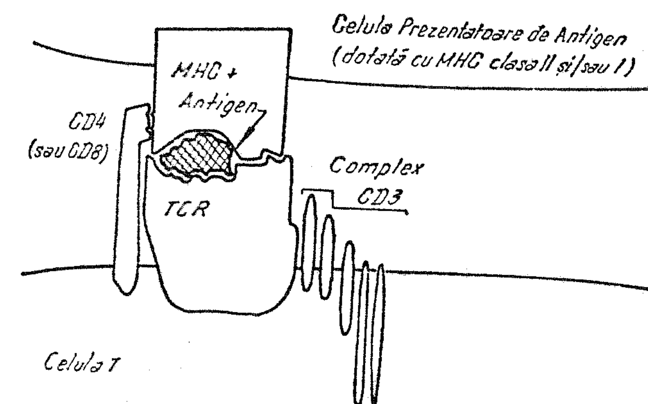


Fig. 99. Recunoașterea antigenului de către celula T.

CD23, CD5 (ultimul, pe un subset de celule B predispus să producă autoanticorpi). De asemenea, celulele B posedă receptori pentru componentele complementului C3b și C3d, regiunea Fc a imunoglobulinelor, precum și MHC clasele I și II.

În timpul răspunsului imun, componentele celulare și umorale ale sistemului interacționează. Antigenul legat de membrana macrofagului este ingerat și procesat în interiorul celulei. Este digerat în fragmente mici și apoi cuplat cu glicoproteinele complexului major de histocompatibilitate (MHC) în citoplasma macrofagului. Complexul epitop-MHC este apoi transportat la suprafața membranei.

Antigenul ca atare sau procesat și prezentat este recunoscut atât de celulele B, cât și de celulele T. Aceste trei celule — Th, B, macrofag — interacționează, rezultatul final fiind proliferarea și diferențierea celulei B și secreția de imunoglobuline (fig. 99).

Răspunsul imun primar apare în urma primei expuneri la antigen și produce o cantitate relativ redusă de anticorpi. În răspunsul secundar, ce are loc în urma unor expuneri ulterioare la același antigen, cantitatea de anticorpi specifici este foarte mare. În răspunsul primar, imunoglobulinele produse sunt în marea lor majoritate IgM. În răspunsul secundar, anamnestic, imunoglobulinele produse sunt IgG sau de alte clase. Această schimbare a clasei, realizată în condițiile păstrării specificității, se numește comutare de clasă. Comutarea de clasă se produce în celulele aceleiași linii celulare B, stimulată inițial. Comutarea de clasă este rezultatul unui proces genetic, în care genele pentru regiunea constantă μ sunt clivate și înlocuite cu γ sau cu alte gene ale regiunii constante (α, ε). Comutarea clasei este rezultatul acțiunii limfokinelor produse de limfocitele Th. Concomitent, aceste limfokine induc în celulele B mutații punctiforme în genele pentru partea variabilă a imunoglobulinelor, mutații care au ca rezultat producerea unor imunoglobuline cu capaci-

tate de legare (afinitate) sporită pentru epitopul antigenului în cauză. Această amplificare a capacității de legare, generată continuu în răspunsurile de tip anamnestic, se numește maturație de afinitate.

În imunitatea mediată celular, cooperarea celulară funcționează asemănător, cu deosebire că celulele ce interacționează sunt Th, precursorii celulelor T citotoxice (Tc) și macrofagul.

Sistemul imun, ca orice alt sistem biologic, este supus reglării. Factorii principali implicați în reglare sunt: antigenul, anticorpii, complexele antigen-anticorp (complexele imune), interacțiunea dintre diverșii anticorpi generați (idiotip-antiidiotip), celulele T *helper* (Th), celulele T supresoare (Ts). În plus, sistemul imun este influențat și de alte sisteme ale organismului (endocrin, nervos).

Antigenul este stimulul principal al declanșării răspunsului imun. După stimulare și generarea de efectori (anticorpi și celule T reactive), cantitatea de antigen descrește, reducându-se concomitent și amplitudinea răspunsului imun. Anticorpii pot modula răspunsul imun în două moduri, dependente de bifuncționalitatea biologică a moleculei de imunoglobulină. Prima dintre ele este Fab-dependentă (realizându-se o competiție pentru legarea epitopilor între anticorpii secretați, liberi, și cei membranari). Aceasta duce la diminuarea stimulării prin intermediul imunoglobulinelor membranare. Cea de a doua este Fc-dependentă, prin intermediul receptorilor de tip Fc, și poate duce fie la amplificarea, fie la inhibiția răspunsului imun.

Reglarea de tip idiotip-antiidiotip se bazează pe următorul fenomen: zona hipervariabilă și regiunile învecinate din structura imunoglobulinelor, implicate în mod obișnuit în legarea antigenului, pot funcționa concomitent ca determinanți antigenici. Acești determinanți antigenici imunoglobulinici, apăruți în cantități mari în răspunsul imun față de un anumit antigen, declanșează la rândul lor un răspuns în anticorpi. Dat fiind că zona hipervariabilă reprezintă idiotipul moleculei, anticorpii față de această regiune vor fi anticorpi antiidiotipici. Procesul de generare de anticorpi antiidiotipici se repetă în câteva (3—5) valuri succesive, realizând o rețea de interacțiune idiotip-antiidiotip. Existența rețelei permite fenomene de stimulare sau de inhibiție a răspunsurilor imune, fenomene ce pot fi implicate și în menținerea memoriei imunologice. Rețeaua imună idiotip-antiidiotip este presupusă a funcționa și în sistemul celulelor T.

5.2.8.6. Tipuri de imunitate umorală după modul de instalare

Imunitatea prin anticorpi specifici unui antigen dat se poate instala prin mecanisme active, sau poate fi pasivă.

Imunitatea activă este rezultatul contactului cu antigenul care determină producerea anticorpilor specifici. La rândul său, ea poate fi naturală sau artificială.

Imunitatea activă naturală este imunitatea dobândită, de obicei, în cadrul stărilor de boală aparentă sau inaparentă. Imunitatea activă artificială se realizează prin vaccinare cu antigeni, a căror virulență este atenuată, dar cu proprietăți antigenice păstrate.

Imunitatea pasivă se obține prin introducerea în circulație a anticorpilor deja formați, din afara organismului.

Se folosesc seruri bogate în anticorpi specifici de la om sau animale imunizate activ pe căi naturale sau artificiale. Atât imunitatea activă, cât și cea pasivă asigură rezistența organismului față de un factor antigenic cu care a fost anterior în contact. Forme particulare ale reacțiilor de apărare imunitară, ce depășesc cadrul normalului, sunt alergia și șocul anafilactic.

5.2.9. TROMBOCITELE

Denumite și plachete sanguine, trombocitele sunt elemente aceluIare, anucleate, care, aflându-se în circulație, joacă un rol important în procesele de hemostază.

Trombopoieza. Trombocitele se formează în măduva roșie hematogenă, din aceeași celulă stem multipotențială ce a fost descrisă mai sus. Prin procese de diferențiere și diviziune, din această celulă se formează megacarioblastul cu nucleu și diametrul de 20—30 μm. Etapa următoare a seriei este promegacariocitul bazofil, cu nucleu lobat. În fine, după 4—5 zile, apare precursorul direct — megacariocitul matur. Nucleul acestei celule este multilobat și ușor picnotic, iar citoplasma conține numeroase granulații. Membrana prezintă frecvente invaginații, din care se formează membrane de demarcare. Acestea reprezintă cca 1% din celulele medulare. Prin fragmentarea megacariocitului matur se eliberează în circulație plachetele sanguine (fig. 100). Această fragmentare se poate desfășura în două moduri diferite.

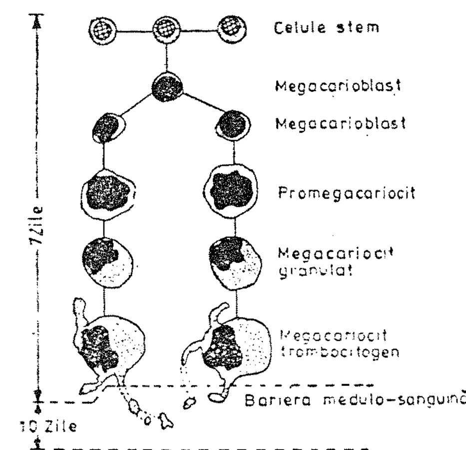


Fig. 100. Trombopoieza (reprezentare schematică).

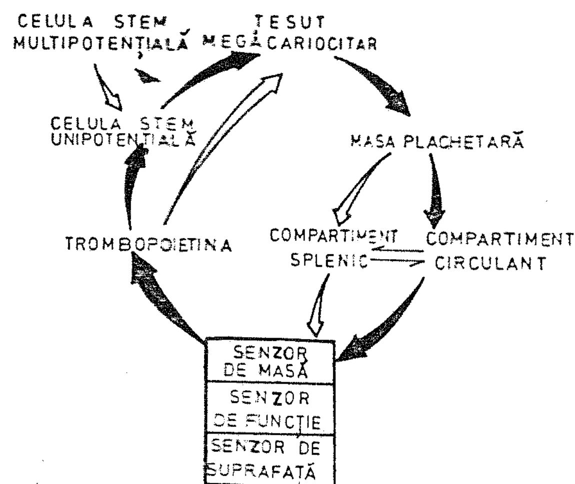


Fig. 101. Model de control în *feed-back* al trombopoiezei.

Megacariocitul emite filamente de citoplasmă ce pătrund în capilarele sinusoide, fragmentându-se treptat în trombocite ce se desprind. O altă posibilitate este cea de fragmentare extravasculară. Megacariocitul expulzează trombocitele unul câte unul, ulterior producându-se traversarea endoteliului vascular și pătrunderea în circulație. În ambele situații, nucleii megacariocitari rămân în măduvă. Producția zilnică de plachete este de 20 000±50 000/mm³ sânge.

Cinetica trombocitară. O treime din trombocitele organismului, și mai ales cele nou-formate, sunt cantonate la nivelul circulației splenice. Restul de 2/3 se află în circulație. Durata de viață a unui trombocit a fost apreciată ca fiind de cca 8 zile. Ele sunt distruse în circulația generală, dar și în splină și ficat.

Reglarea trombopoiezei. Se consideră că procesul de formare a trombocitelor depinde de prezența unei trombopoietine activatoare, similară cu eritropoietina. Deși prezența și natura sa nu sunt încă clarificate, se crede că acest factor ar adapta trombopoieza la necesitățile organismului. Factorul se produce continuu, concentrația sa depinzând de numărul de trombocite circulante pe care se fixează. Scăderea acestui număr ar lăsa liberă o cantitate de factor stimulator, suficientă pentru activarea trombopoietică. Există și argumente în favoarea unei strânse corelații între trombo- și eritropoieză (fig. 101).

Hormonii estrogeni și corticosteronul determină trombopenia, iar splina ar secreta factori umorali stimulatori, dar și inibitori ai trombopoiezei.

Aceste mecanisme acționează în sensul menținerii numărului de trombocite circulante la valori cuprinse între 180 000 și 400 000/mm³ sânge.

Scăderi sub 150 000/mm³ sunt cunoscute sub denumirea de trombopenii și generează tulburări de coagulare. Creșteri peste 500 000/mm³ (trombocitoze) determină fenomene de hipercoagulabilitate.

Morfologia funcțională. Trombocitele au un diametru de 2—3 μm. Ele prezintă trei zone structural funcționale net delimitate:

— zona periferică: implicată în procesele de adeziune și emiterea de pseudopode;

— zona de sol-gel (hialoplasma) este zona eminamente contractilă a trombocitului;

— zona organitelor (granulomer) are o funcție predominant secretoare și conține granule și corpi denși secretori.

Compoziția trombocitelor. Plachetele sanguine conțin glucide (1,9%), proteine (12%) și lipide (3%).

La periferie prezintă un inel de microtubuli ce conțin actină și miozină.

Cu microscopul electronic au fost puse în evidență două tipuri de granule: unele dense, cu conținut bogat în ADP și serotonină ca factori agreganți, și altele conținătoare de proteine biologic active.

Dintre compușii proteici, o importanță funcțională deosebită au:

— trombostenina: proteină de tip contractil asemănătoare acto-miozinei și prevăzută cu activitate ATPazică;

— fibrinogenul: factor procoagulant, din care numai 25% este de origine endogenă, restul de 74% fiind captat de plasmă;

— factorii procoagulanți V, VIII, XI și XIII. Factorul V a fost descris inițial sub denumirea de factor 4 plachetar;

— factorul 2 plachetar este un factor procoagulant propriu trombocitului și fără echivalent plasmatic. Joacă un rol deosebit în activarea fibrinogenului, pe care îl sensibilizează la acțiunea trombinei, accelerând formarea monomerilor de fibrină. Participă la agregarea plachetelor și blochează acțiunea antitrombinei III (vezi hemostaza fiziologică).

Dintre compușii lipidici cu rol funcțional se poate cita în mod special factorul 3 plachetar. Acesta este un fosfolipid lipoproteic, ce reprezintă componenta lipidică absolut necesară pentru activitatea enzimatică a tromboplastinei.

Trombocitele conțin și cantități importante de serotonină captată din circulație.

Funcțiile trombocitelor. Trombocitele sunt elemente înalt adaptate funcției hemostatice. În cursul acestui proces, ele aderă la peretele vascular lezat, sunt stimulate de acest contact, se agregă și secretă, realizând timpul trombocitar al hemostazei (vezi mai jos) din cadrul reacțiilor de apărare antihemoragică.

5.2.9.1. Hemostaza fiziologică

Prin hemostază se înțelege ansamblul mecanismelor prin care organismul se apără împotriva hemoragiilor. Alături de hemostaza fiziologică, spontană, care este eficace mai ales în cazul hemoragiilor din vasele mici și capilare, se descriu o hemostază medicamentoasă, precum și una

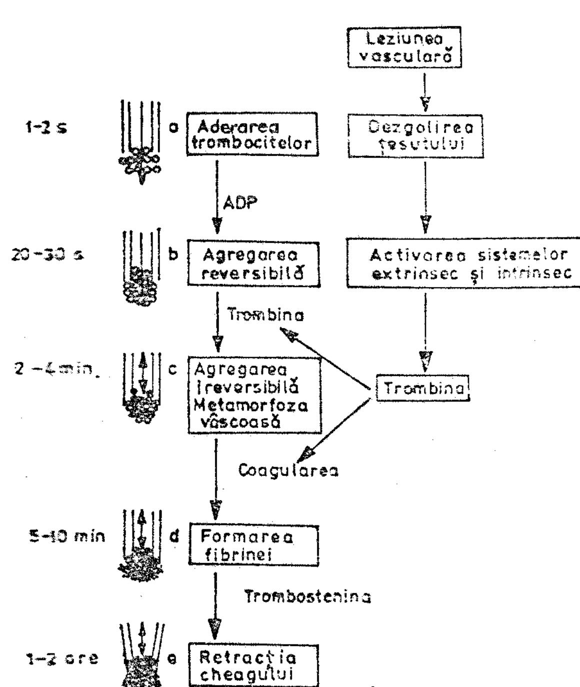


Fig. 102. Desfăşurarea în timp a unui proces de hemostază fiziologică.

chirurgicală. Acestea se utilizează în situaţia unor hemoragii ce depăşesc capacitatea hemostatică a organismului (boli hemoragice prin deficit de factori procoagulanţi, hemoragii din vasele mari şi mijlocii).

Hemostaza fiziologică este, din punct de vedere dinamic, o suită de fenomene interdependente, suprapuse în timp (fig. 102).

Pentru o descriere sistematizată, se consideră că hemostaza s-ar desfăşura în patru timpi.

1. **Timpul parietal** reprezintă ansamblul fenomenelor prin care lumenul vasului lezat se micşorează, reducând sau chiar oprind momentan hemoragia. Această reducere se realizează în esenţă prin spasmul musculaturii vasculare. Într-un prim moment, contracţia este de natură miogenă; lezarea determină direct contracţia fibrelor musculare interesate. Aproape simultan, acestui spasm miogen i se suprapune un mecanism reflex simpatic. Lezarea vasului stimulează reflex centrii vasoconstrictori medulari, care determină vasoconstricţia teritorială. Cu cât leziunea este mai întinsă, cu atât spasmul este mai puternic. Astfel se explică de ce în leziunile prin zdrobire hemoragia este iniţial mai redusă decât în leziunile prin tăiere cu lame fine.

Spasmul vascular reflex sau miogen este susţinut în timp prin intervenţia unor mecanisme umorale. Serotonina eliberată din plachete, precum şi catecolaminele (adrenalină, noradrenalină) din atmosfera periplachetară, venind în contact cu receptorii musculaturii vasculare, determină o vasoconstricţie prelungită.

Alături de fenomenele de vasoconstricţie, reducerea lumenului vascular este favorizată şi de acţiunea compresivă a edemului tisular, ce se dezvoltă în zona lezată.

2. **Timpul trombocitar** este reprezentat de formarea aşa-zisului trombus alb trombocitar, ce vine să închidă mai ferm lumenul vascular deja contractat.

Trombusul alb se formează prin aderarea trombocitelor de pe peretele vascular lezat şi agregarea lor ulterioară.

Aderenţa parietală: venind în contact cu fibrele de colagen sau membrana bazală dezgolite prin lezarea endoteliului, trombocitele aderă la acestea. Se consideră că aderenţa ar fi condiţionată de prezenţa grupărilor aminice din structura colagenului. Trombocitele aderate suferă ulterior un proces de degranulare, expulzând ADP, factor 3 plachetar şi catecolamine, care iniţiază etapa următoare, de agregare.

Agregarea trombocitelor se desfăşoară în trei faze: agregare provizorie, remisiune şi agregare definitivă.

Agregarea provizorie, denumită şi *val primar,* este fenomenul de fixare a trombocitelor între ele. La declanşarea acestui mecanism participă numeroşi factori umorali, şi anume: adenozin difosfatul plachetar şi eritrocitar; acizii graşi liberi (crescuţi în arterioscleroză); ionii de Ca^{2+} şi Mg^{2+}; fibrinogenul plachetar; factorul anti-Willebrand; trombina (în cantităţi mici); catecolaminele şi serotonina.

După ce prin agregarea provizorie s-a format un trombus parţial permeabil, urmează *faza de remisiune.* În cursul acesteia, trombocitele suferă o contracţie centripetă şi expulzează produşi de secreţie în spaţiile canaliculare din trombus. Aceşti produşi pregătesc desfăşurarea etapei ulterioare, de *agregare definitivă* sau *metamorfoză vâscoasă.* Trombocitele emit pseudopode interdigitate, se umflă şi fuzionează definitiv. Apare astfel trombusul trombocitar etanş, caracterizat printr-o fragilitate deosebită. În desfăşurarea acestei faze, un rol important, dar încă neprecizat, pare a fi jucat de trombină, alături de ADP şi fibrele de colagen. Colagenul, cauzând hidroliza fosfomioinozitolului plachetar, favorizează eliberarea conţinutului granular (ADP, Ca^{2+}, acid arahidonic convertit în tromboxan A_2 — ca factori agreganţi). Aspirina, inhibând ciclooxigenaza, frânează formarea de tromboxani.

3. **Timpul plasmatic** cuprinde ansamblul fenomenelor de coagulare (vezi mai jos) ce se desfăşoară în decurs de 3—5 minute de la producerea leziunii. Consecinţa acestor procese este formarea trombusului de fibrină, care se retractă ulterior, asigurând închiderea de durată a vasului ca urmare a conversiei fibrinogenului în fibrină sub influenţa trombinei (fig. 103).

4. **Hemostaza definitivă** apare după cca 7 zile, când trombusul de fibrină este distrus prin procesele de fibrinoliză asociate cu acţiunea macrofagelor tisulare. Spaţiile formate sunt imediat ocupate de fibro-

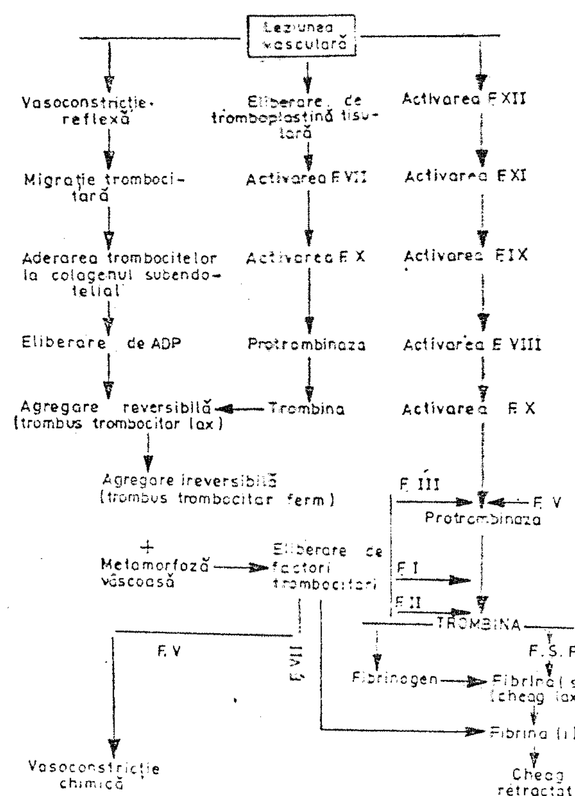


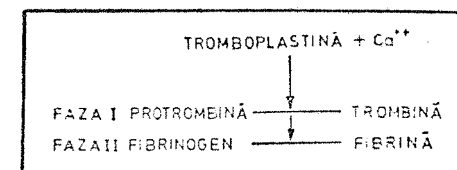
Fig. 103. Hemostaza fiziologică (reprezentare schematică generală).

blaști. Prin secreția de colagen, aceștia determină fibroza și închiderea definitivă a vasului lezat. Dacă prin această închidere se produc fenomene de hipoxie în teritoriu, atunci în interiorul țesutului cicatriceal apar mici vase de neoformare. Acestea refac treptat legătura dintre cele două bonturi vasculare, readucând condițiile locale la starea inițială.

5.2.9.2. Coagularea sângelui

Coagularea sângelui, principalul fenomen din timpul plasmatic al hemostazei, este un proces enzimatic complex, prin care fibrinogenul solubil din plasmă se transformă într-o rețea de fibrină, în ochiurile căreia se fixează elementele figurate din sânge. Desfășurarea normală a acestui proces este garantată de echilibrul ce se stabilește între acțiu-

Fig. 104. Teoria clasică a coagulării (Morawitz, 1905).



nea factorilor activatori (procoagulanți) și inhibitori (anticoagulanți). S-au descris până în prezent cca 30 de factori. Procesul de coagulare poate fi declanșat prin: contactul sângelui cu suprafețe rugoase la scoaterea sa din organism, alterarea traumatică sau degenerativă a peretelui vascular, dezechilibrele cuplului activatori/inhibitori.

Factorii plasmatici ai coagulării. Prima descriere sumară a procesului de coagulare datează din 1905 și aparține lui Morawitz. Acesta considera că în plasmă există un precursor inactiv, protrombina, care în prezența tromboplastinei plachetare și a ionilor de Ca^{2+} se activează, generând trombină activă. Aceasta acționează asupra fibrinogenului solubil din plasmă, transformându-l în fibrină insolubilă, ce formează matricea trombusului roșu, definitiv (fig. 104).

Această schemă a procesului de coagulare a rămas în esență valabil și astăzi. Ea s-a complicat însă prin descrierea a numeroși alți factori cu rol în diversele etape ale procesului.

După Rappaport (1968), coagularea ar evolua în trei stadii principale:

— stadiul de formare a activatorului protrombinei;
— stadiul de activare a protrombinei;
— stadiul de formare a fibrinei.

Factorii procoagulanți au fost descriși în perioada 1944—1958, pe baza cercetărilor efectuate pe bolnavi cu anomalii de coagulare. Faptul că aceste cercetări s-au finalizat simultan în diferite laboratoare și condiții a generat o serie de confuzii și discuții cu privire la identitate și nomenclatură.

Din 1962, la propunerea lui Wright, s-a generalizat folosirea unei nomenclaturi standardizate, utilizând cifrele romane. Factorii au fost numerotați în ordinea descoperirii lor. În această nomenclatură nu există factorul VI, iar factorii sunt descriși sub formă inactivă, de precursori. Starea activă este indicată prin adăugarea literei *a* la cifra corespunzătoare. În această clasificare, componenta lipidică nu este menționată.

Factorul I, numit și fibrinogen, este o proteină plasmatică, aflată în concentrație de 0,25—0,5 g/dl. Scăderea sub 0,05 g/dl determină apariția de tulburări hemoragice.

Din punct de vedere structural, fibrinogenul este o glicoproteină cu structură dimerică, formată din trei perechi de monomeri (alfa$_2$, beta$_2$, gamma$_2$). Pe monomerul alfa este fixat un tripeptid și un fibrinopeptid A. Pe monomerul beta se fixează fibrinopeptidul B. Greutatea moleculară a proteinei atinge valoarea de 340 000.

Sinteza de fibrinogen are loc în ficat, dar și în megacariocitul trombocitar. Ea este mai activă la vârste înaintate și la coronarieni. Sub acțiunea enzimatică a trombinei, legăturile arginin-glicină din structura fibrinogenului sunt acilate. Într-un prim moment, se eliberează rapid fibrinopeptidele A și B. Ulterior, printr-o acțiune mai lentă, se eliberează și tripeptidul lanțului alfa. Monomerii astfel izolați generează ulterior fibrina. Este de menționat și faptul că fibrinopeptidele A și B nu sunt lipsite de importanță funcțională. Li se atribuie un rol vasoconstrictor local. Semnificația tripeptidului nu este cunoscută.

Factorul II, sau protrombina, este o alfa$_2$-globulină cu Mr de 68 000. Concentrația sa plasmatică atinge valori de 15 ng/dl. Fiind o proteină instabilă, se scindează în prezența Ca^{2+} și a protrombin-activatorilor, generând trombina (F. IIa) cu Mr de 33 700. Trombina este o enzimă a cărei activitate depinde în bună măsură de prezența unui rest histidinic. Se consideră astăzi că ea ar fi dotată cu proprietăți autocatalitice. În concentrații reduse, poate să acționeze asupra protrombinei, favorizând scindarea sa în continuare. În aceleași concentrații ar acționa și la nivel trombocitar, activând formarea trombusului alb.

Protrombina este considerată astăzi de unii autori (Seegers) ca fiind capabilă să genereze, prin scindare, nu numai trombina activă, ci și alți factori procoagulanți, cum ar fi factorii VII, IX, X (vezi mai jos).

Sediul sintezei de protrombină este în ficat. Procesul necesită prezența vitaminei K, care stimulează activarea ribozomală.

Factorul III, cunoscut și sub denumirea de tromboplastină tisulară sau extrinsecă, este o lipoproteină din grupul cefalinelor. Se localizează în fracția microzomală a creierului, plămânilor, placentei, apărând și în plasmă. Eliberată prin traumatizarea țesuturilor, are o acțiune peptidazică, contribuind la activarea protrombinei în trombină.

Factorul IV, reprezentat de ionii de Ca^{2+}, participă la formarea activatorului protrombinei, la conversia protrombinei în trombină și la formarea fibrinei insolubile. Este indispensabil proceselor de coagulare.

Factorul V, sau proaccelerina, este cunoscut și sub denumirile de Ac-globulină plasmatică (AcG), sau factor labil. A fost descris din 1954, ca fiind o proteină foarte labilă, cu Mr de 200 000, formată din 2—3 subunități. Sediul sintezei sale ar fi tot ficatul. Printr-o activare similară cu cea a protrombinei generează accelerina (F. Va). Aceasta participă la formarea activatorului protrombinic.

Factorul VI: sub această denumire a fost descrisă inițial accelerina. Descoperirea faptului că aceasta nu reprezintă decât forma activată a factorului V a determinat abandonarea acestei poziții în nomenclatura activatorilor coagulării.

Factorul VII, proconvertina, a fost succesiv denumit și factor stabil, accelerator al conversiei protrombinei serice (SPCA), autoprotrombină I. Factorul a fost descris de Owen, în 1947, și este o beta-globulină sintetizată la nivel de ficat în prezența vitaminei K. I se atribuie rolul de activator al factorului III în mecanismul extrinsec al coagulării.

Factorul VIII, sau factorul antihemofilic A (AHF), este cunoscut și sub denumirile de globulină antihemofilică A (GAHA, AHGA). A fost

descris de Quick în hemofilia clasică tip A. I se atribuie rolul de a activa factorul X în mecanismul intrinsec al coagulării.

Factorul IX, antihemofilic B (GAHB), factor Christmas sau PTC (component al tromboplastinei plasmatice), participă la formarea activatorului protrombinei prin mecanism intrinsec.

Factorul X este denumit și factor Stuart-Power, sau factor Stuart, sau autoprotrombină C. Activarea sa reprezintă calea finală comună în ambele mecanisme de coagulare, extrinsec și intrinsec.

Factorul XI, sau antihemofilic C (GAHC), este cunoscut și sub denumirea de antecedent al tromboplastinei plasmatice (PTA). Este interesat în mecanismul intrinsec al coagulării.

Factorul XII, sau factorul Hageman, este un important element de declanșare a mecanismului intrinsec al coagulării. În activarea sa sunt implicați numeroși factori, cum ar fi, de exemplu, contactul cu suprafețe rugoase, electronegative, prezența acizilor grași liberi și a sărurilor de sodiu ale acestora, contactul cu acidul uric, acidul ellagic și fibrele de colagen. În forma activată, factorul desfășoară activități esterazice și peptidazice, capabile să declanșeze activarea în serie a celorlalți factori plasmatici.

Cercetările din ultimii ani au adus numeroase detalii cu privire la mecanismul acestei activări, în cursul căreia ar apărea bucle de *feed-back* cu rol amplificator. S-a stabilit astfel că o activare eficientă a factorului Hageman necesită acțiunea cooperativă a contactului cu suprafața electronegativă în prezența factorului XI și a unui precursor al plasmakininelor, numit kininogen, cu greutate moleculară mare. Fixarea factorului Hageman pe suprafața de activare, în prezența celor două proteine, duce la o activare inițială generând cantități minime de F.XIIa. Ulterior, aceste mici cantități de factor activat determină la rândul lor atât activarea factorului XI, cât și activarea unui precursor enzimatic din plasmă (numit prekalicreină) într-o enzimă activă, kalicreina. Ambii factori, pe lângă acțiunile specifice (procoagulantă, în cazul F.XIa, și plasmakinin-eliberatoare, în cazul kalicreinei), acționează în *feed-back*, accelerând formarea de factor Hageman activ. Se descriu două forme de factor Hageman activ. Forma alfa, cu greutate moleculară mare, capabilă să activeze F.XI, rămâne legată de suprafața activantă și limitează local coagularea intrinsecă. Forma beta, cu greutate moleculară mică, intră în curentul circulator, unde diseminează formarea de kinine și plasmină fără a fi însă capabilă să activeze F.XI.

Factorul XIII este denumit și factor Laki-Lorand, fibrinază sau factor stabilizator al fibrinei (FSF). Factorul este o alfa-globulină și se activează în prezența trombinei și a ionilor de Ca^{2+}. În forma activată este o transglutaminază, cu Mr de 130 000, care stabilizează monomerii de fibrină polimerizați spontan, determinând formarea legăturilor izopeptidice ce conferă rezistența structurilor moleculare.

Sinteza hepatică a factorilor II, VII, IX și X necesită prezența vitaminei K. Rolul vitaminei este de a atașa structuri proteice postribozomale (grupări prostetice cu afinitate pentru calciu) la nivelul regiunii aminoterminale (grupări gamma-carboxilglutamice). În avitaminoze sau

În cazul terapiei anticoagulante cu antagoniști ai vitaminei K, factorii se sintetizează într-o formă incompletă, incapabilă să fixeze ionii de calciu (proteine induse de absența vitaminei K; PIVKA; decarboxiproteine).

Factorii plachetari ai coagulării. Trombocitele conțin numeroși factori implicați în coagulare. Prin similitudine cu cei plasmatici, s-au descris succesiv nouă factori plachetari. Ulterior, s-a stabilit că o parte dintre acești factori sunt de fapt captați de trombocit din plasmă și reținuți până în momentul distrugerii.

Factorul 1, de fapt identic cu factorul V.

Factorul 2, identic cu fibrinogenul plasmatic (factor I).

Factorul 3, denumit și factor fosfolipidic plachetar, joacă rol de cofactor în mecanismul intrinsec al coagulării.

Factorul 4, sau factor antiheparinic plachetar, intervine în inactivarea heparinei, limitând acțiunea anticoagulantă a acesteia.

Factorul 5, cunoscut și sub denumirea de proteină S, nu are încă un rol bine definit în mecanismul coagulării.

Factorul 6 este un factor antifibrinolitic, care împiedică liza prematură a trombusului de fibrină.

Factorul 7 este de fapt serotonina plachetară (vezi mai jos).

Factorul 8 este retractozimul plachetar, implicat în retracția trombusului de fibrină.

Factorul 9 este identic cu factorul II plasmatic.

Formarea trombusului de fibrină are o durată de cel mult 6—8 min, din care majoritatea este afectată etapei de formare a activatorului protrombinei. Formarea trombinei este un proces ce se desfășoară în 5—7 s, iar formarea fibrinei în doar 2—5 s. Dacă în ceea ce privește secvența acestor fenomene există un consens general, în ceea ce privește mecanismul intim al coagulării părerile sunt încă împărțite.

Există în prezent două teorii majore ale coagulării: teoria cascadei enzimatice a lui Mac Farlane și teoria autocatalizei emisă de Seegers.

Teoria cascadei enzimatice

Emisă de Mac Farlane în 1964, această teorie privește procesul coagulării ca fiind o succesiune de acțiuni enzimatice. Produsul fiecărei etape contribuie la declanșarea etapei următoare (fig. 105). Studii ulterioare, asimilând și păstrând datele prezentate în schema Mac Farlane, au demonstrat că factorii coagulării nu acționează izolat, ci formând complexe dotate cu activități multiple și adesea adsorbite pe fosfolipide. Aceste observații au determinat propunerea unor scheme de coagulare ce subliniază apariția unor astfel de complexe. Este cazul schemei trifazice a coagulării (Blomback, 1966) sau al celei a coagulării în patru trepte (Hemker, 1970) (fig. 106).

A. **Formarea activatorilor protrombinei.** După cum factorii ce participă la acest proces sunt de origine strict sanguină sau și de origine tisulară, se descriu un mecanism intrinsec și, respectiv, un mecanism extrinsec.

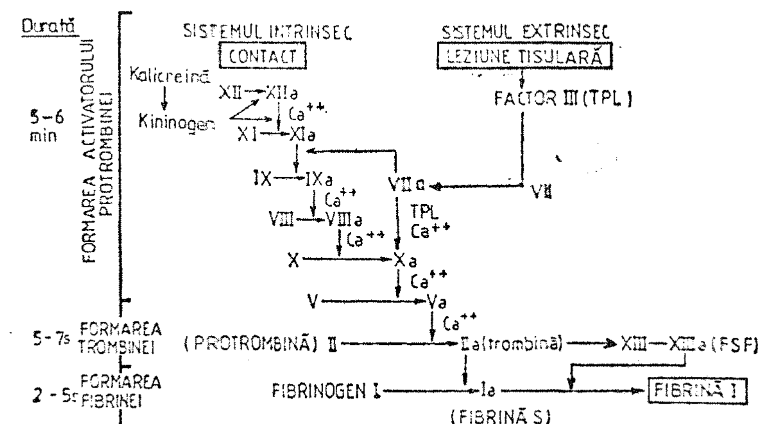


Fig. 105. Teoria cascadei enzimatice a coagulării (după Mac Farlane, 1964).

a) Calea extrinsecă. Este urmată ori de câte ori, prin lezarea peretelui vascular, sângele vine în contact cu țesuturile. În aceste condiții, tromboplastina tisulară (F. III) împreună cu ionii de Ca^{2+} (F. IV) și proconvertina (F.VII) se completează, formând un complex dotat cu activitate enzimatică. Acesta, la rândul său, se fixează pe factorul Stuart-Power (F. X), trecându-l în forma activată (F. Xa), capabilă să activeze la rândul său proaccelerina (F. V) ce se adaugă complexului. Se formează astfel activatorul extrinsec, cu activitate protrombinazică. În acest complex, activitatea enzimatică se datorează F. Xa, restul factorilor jucând un rol de acceleratori ai procesului.

b) Calea intrinsecă. Factorul Hageman (F. XII) trece în forma activă printr-unul din mecanismele mai sus citate. În această formă el acționează asupra globulinei antihemofilice C (F. XI), pe care o activează. În acest proces intervine kininogenul cu greutate moleculară mare, care fixează F. XI de suprafața lezată unde se află F. XIIa. Este posibil uneori

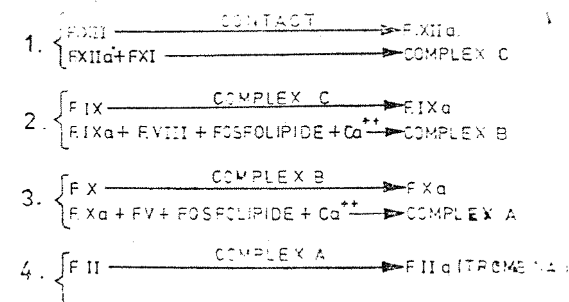


Fig. 106. Ipoteza coagulării în patru trepte (după Hemker, 1970).

ca lanţul de reacţii să fie iniţiat la nivelul celei de a doua trepte. Factorul XI ar fi sensibil la acţiunea aceloraşi condiţii activante ca factorul XII. În forma activată şi în prezenţa ionilor de calciu (F. IV), factorul XI acţionează asupra globulinei antihemofilice B (F. IX), activând-o. S-a descris şi posibilitatea activării factorului IX de către „complexul extrinsec" (F. VIIa, F. III, F. IV). Factorul IXa acţionează asupra globulinei antihemofilice A (F. VIII), pe care o activează. Pentru acest efect este necesară prezenţa calciului şi a factorului 3 plachetar. Se consideră că, de fapt, factorul VIII împreună cu factorul IXa, factorul 3 plachetar şi factorul IV ar forma un complex dotat cu activitate enzimatică, capabil să determine activarea factorului X. Este posibil ca şi această treaptă să reprezinte, de fapt, doar un proces de adăugare a factorului XI la complexul deja format. Într-un ultim moment, prin acţiunea asupra factorului V, ce se adaugă în calitate de coenzimă, se formează activatorul protrombinic intrinsec.

B. **Formarea trombinei** active. Este procesul prin care protrombina plasmatică (F. II) trece într-o enzimă activă — trombina (F. IIa). Reluând unele date de mai sus, această activare poate avea loc prin mecanism intrinsec sau extrinsec. Calea intrinsecă este considerată ca fiind secundară. Cele două căi converg la nivelul factorului X, a cărui activare, urmată de activarea factorului V, reprezintă calea finală comună a formării activatorului protrombinic. Factorul VII nu intervine decât în calea extrinsecă, pe când factorii XII, XI, IX şi VIII nu intervin decât în calea intrinsecă.

Pentru a-şi desfăşura acţiunea, este absolut necesar ca activatorul protrombinic să conţină o fracţie lipidică. Aceasta este furnizată de tromboplastina tisulară (F. III), în calea extrinsecă, şi de f. 3 plachetar, în calea intrinsecă.

Odată formată, trombina acţionează în *feed-back* pe lanţul reacţiilor descrise. Astfel, în concentraţii reduse, ea exercită efecte activatoare la nivel trombocitar (eliberarea de f. 3), la nivelul F. VIII şi F. X. Astfel de concentraţii apar nu numai la începutul procesului de coagulare propriu-zis, ci şi în condiţii normale, datorită stimulării permanente a sistemului prin microtraumatismele sau modificările infime de structură ale endoteliului vascular. În concentraţii mari, trombina exercită efecte de inhibiţie a activării factorilor VIII şi X, prevenind astfel extinderea excesivă a coagulării.

C. **Formarea fibrinei.** Din momentul în care devin disponibile primele cantităţi de trombină activă, se declanşează procesul de formare a fibrinei. Acest proces evoluează în trei etape: proteolitică, de polimerizare şi de stabilizare.

Faza proteolitică: trombina atacă regiunea aminoterminală a lanţurilor A alfa şi B beta, scindând legăturile arginil-glicinice şi eliberând rapid fibrinopeptidul A şi apoi fibrinopeptidul B. Astfel rezultă din fibrinogenul plasmatic monomeri de fibrină.

Faza de polimerizare: monomerii de fibrină se polimerizează neenzimatic, spontan, cap la cap şi lateral, formând un polimer fără legături covalente (fibrina S).

Faza de stabilizare: se caracterizează prin introducerea legăturilor covalente în structura polimerului S (solubil). Procesul are loc în prezenţa unei transglutaminaze (f. 8). Activată de trombină sau de F. Xa (în prezenţa Ca^{2+}), enzima introduce legături izopeptidice între grupările epsilon-aminice ale lizinei şi grupările gamma-carboxiamidice ale glutaminei, cu eliminare de amoniac. Se stabilizează rapid dimerii gamma-gamma şi apoi, mai lent, polimerii alfa.

D. **Retracţia cheagului.** După formarea trombusului de fibrină etanş şi solid ancorat se realizează retracţia acestuia, care asigură condiţii de hemostază perfectă. Acest proces de retracţie este atribuit în bună parte trombocitelor ce ar acţiona retrăgându-şi pseudopodele. La acest proces participă trombostenina, ATP şi retractozimul plachetar.

Teoria autocatalizei (Seegers)

Pornind de la cercetări *in vitro* asupra identităţii factorilor coagulării, Seegers şi şcoala sa au ajuns de la jumătatea deceniului trecut la o ipoteză mult simplificată privind mecanismul coagulării (fig. 107).

Seegers consideră că protrombina este o proteină plasmatică labilă, capabilă, prin scindare autocatalitică (în prezenţa Ca^{2+}, F. III şi f. 3), să genereze nu numai trombina, ci şi alţi produşi cu activitate enzimatică, pe care i-a numit autoprotrombine. Aceştia, ca şi trombina, ar acţiona în *feed-back*, determinând scindarea a noi cantităţi de protrombină. Trombina astfel formată acţionează asupra fibrinei în modul deja descris (vezi mai sus).

Conform acestei teorii, odată iniţiată, coagularea intră într-un cerc vicios, ce nu poate fi întrerupt decât prin acţiunea factorilor anticoagulanţi. Recent s-a demonstrat identitatea chimică dintre factorul VII şi autoprotrombina I, factorul IX şi autoprotrombina II, factorul X şi autoprotrombina Ic.

Controlul coagulării. Extinderea procesului de coagulare dincolo de limitele necesare, precum şi coagularea intravasculară diseminată sunt prevenite prin intervenţia a o serie de factori cu rol anticoagulant (fig. 108).

Fluxul sanguin. Torentul circulator contribuie prin efectele sale mecanice la fragmentarea fibrinei, care este ulterior distrusă. Pe de altă parte, îndepărtarea şi diluţia factorilor activaţi din zona interesată contribuie, de asemenea, la delimitarea procesului.

Clearance-ul factorilor activi. Factorii plasmatici activaţi în circulaţie sunt în permanenţă metabolizaţi şi inactivaţi la nivel de ficat, sistem

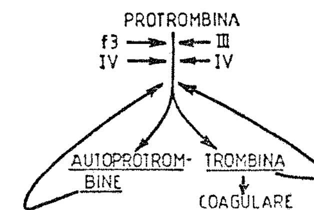


Fig. 107. Teoria coagulării (Seegers).

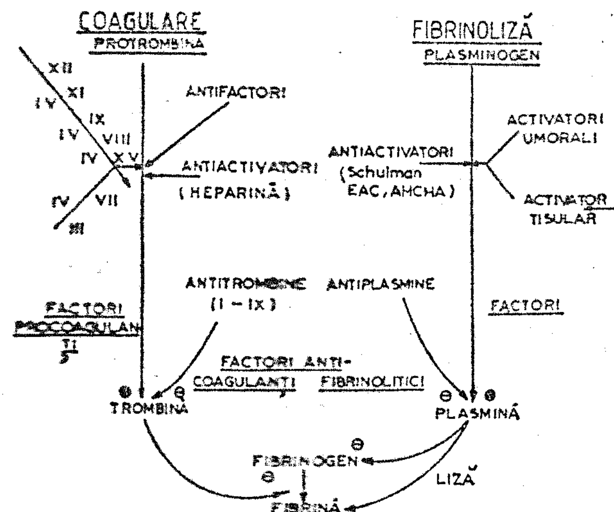


Fig. 108. Controlul coagulării.

reticulo-endotelial şi plămân. În felul acesta, se realizează o reducere a concentraţiei lor sub limita necesară evoluţiei extensive a coagulării.

Antitrombinele plasmatice. În plasmă s-a descris prezenţa a nouă factori sau activităţi cu rol antitrombinic (antitrombinele I—IX). Dintre acestea mai cunoscute sunt:

— antitrombina I, reprezentată, de fapt, de efectul trombin-adsorbant al fibrinei. Aceasta asigură inactivarea a 85—90% din trombina formată;

— antitrombina III este o alfa-globulină răspunzătoare de inactivarea progresivă a trombinei adsorbite de fibrină. Inactivează, de asemenea, factorii III, VII şi X, precum şi plasmina. Joacă rol de cofactor al heparinei;

— alfa$_2$-macroglobulin-inhibitorul reprezintă cca 25% din activitatea antitrombinică a plasmei. Inactivează trombina prin complexare ireversibilă;

— alfa$_1$-proteolitic-inhibitorul formează o fracţie minoră a activităţii antitrombinice plasmatice.

Antifactorii plasmatici. Sunt inhibitori ai factorilor procoagulanţi descrişi mai sus. Numărul lor este relativ mare, dar identificarea lor este încă dificilă şi incompletă.

Factorul X ar fi inhibat de autoprotrombina IIa, antitrombinele II şi III, heparină etc. S-au descris, de asemenea, doi inactivatori proteici (alfa$_2$-globuline) ai complexului tromboplastinic plasmatic (F. Xa, V, IV, f. 3). Se citează numeroşi inactivatori ai factorilor III, V, VII, VIII, XII.

În acelaşi cadru se situează şi activitatea anti-V şi anti-VIII a concentraţiilor mari de trombină.

Heparina. Este un polizaharid conjugat produs în plămân şi ficat. Este stocată şi transportată de mastocite şi polimorfonucleare bazofile. Acţionează ca un antiactivator al protrombinei în prezenţa unui cofactor (antitrombina III); favorizează, de asemenea, adsorbţia trombinei pe fibrină. Este neutralizată de f. 4 plachetar, eliberat în momentul formării trombusului alb.

Sistemul fibrinolitic. Sistemul procoagulant, fibrinoformator descris mai sus, este dublat şi limitat în acţiunea sa de existenţa unui sistem anticoagulant, fibrinolitic. Cele două sisteme sunt alcătuite din aceleaşi elemente de bază. Ambele se centrează pe acţiunea exercitată asupra fibrinogenului sau fibrinei de către o enzimă ce rezultă din activarea unui precursor plasmatic inactiv.

Activarea precursorului este determinată şi accelerată de factori plasmatici şi umorali. Acţiunea acestora poate fi redusă sau blocată datorită existenţei antiactivatorilor (antifactori). În fine, în ambele sisteme activitatea enzimei fibrinoformatoare, respectiv fibrinolitică, poate fi blocată prin antienzime specifice. Prin acţiunea lor conjugată şi armonioasă, cele două sisteme limitează procesul de coagulare la dimensiunile strict necesare, fără a-i permite extinderea ce creează factori de risc pentru întregul organism.

Cuplul plasminogen-plasmină. Reprezintă echivalentul fibrinolitic al cuplului fibrinoformator protrombină-trombină. Plasminogenul este o euglobină plasmatică, cu Mr de 140 000, care se fixează în cantităţi mici de fibrină.

Prin activare, el eliberează plasmina, o enzimă proteolitică activă, ce hidrolizează fibrina formată, transformând-o în fragmente solubile. Plasmina are şi capacitatea de a distruge fibrinogenul, precum şi unii factori procoagulanţi (V, VIII). Acţiunea sa hidrolitică a fost descrisă şi în cazul factorilor din sistemul complement şi al unor hormoni (STH, ACTH etc.). Prin aceste acţiuni, plasmina limitează extinderea trombusului de fibrină şi previne coagularea intravasculară.

Factorii activatori ai plasminogenului (proactivatori). Transformarea plasminogenului în plasmină se realizează, sub acţiunea activatorilor specifici, în două etape. Într-o primă etapă, glutamin plasminogenul nativ, cu afinitate redusă pentru fibrină, este transformat în lizin plasminogen, cu afinitate crescută pentru fibrină. Acesta este scindat, fie prin acţiunea enzimatică a unor activatori (urokinază), fie prin acţiunea autocatalitică a unui compus activ, format prin cuplare cu alţi activatori (streptokinază). În urma scindării, rezultă plasmina activă, ce acţionează asupra fibrinei pe care s-a fixat (fig. 109).

S-au descris două tipuri de activatori: umorali (rapizi) şi tisulari (lenţi). Activatorul umoral se află în plasmă sub o formă de proactivator, fiind activat de lizokinazele eliberate din celulele endoteliale sub acţiunea unor factori declanşatori variaţi. S-a emis ipoteza că proactivatorul ar fi identic cu prekalicreina şi că activarea sa ar avea loc sub acţiunea factorului XIIa. În acest caz, activatorul plasminei ar fi însăşi kalicreina

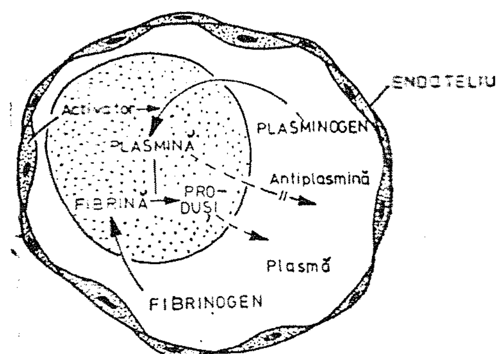


Fig. 109. Activarea locală a plasminogenului în zona cheagului de fibrină dintr-un vas mic (după Williams, 1972).

sau factorul XIa. Acest mecanism ar reprezenta încă un aspect al cuplării multiple dintre coagulare și fibrinoliză. Activatorul tisular lent ar fi stocat în lizozomii din numeroase țesuturi (uter, prostată, tiroidă, suprarenale, plămâni etc.) și endotelii vasculare, de unde este eliberat de obicei în momentul distrucțiilor celulare.

Factorii antiactivatori. Acțiunea activatorilor este contracarată de prezența antiactivatorilor. Se cunosc o serie de antiactivatori naturali, cum ar fi factorul Schulman sau antistrepto- și antilizokinaza. Cercetările chimice și farmacologice au pus în evidență acțiunea antiactivatoare a unor produși naturali sau sintetici străini organismului, cum ar fi acidul epsilon-aminocaproic (EAC), inhibitorul din soia, acidul transaminometilciclohexancarbazolic (AMCHA) etc. Acești produși, alături de cei purificați din plasmă, pot fi utilizați în controlul fibrinolizei la fel cum activatorii (în special streptokinaza) se utilizează în controlul trombozelor.

Factorii antiplasminici. Reprezintă echivalentul funcțional al antitrombinelor din sistemul procoagulant. S-au descris două antiplasmine. Una dintre acestea este o alfa$_2$-macroglobulină, sintetizată în ficat. Aflându-se în circulație, ea inactivează plasmina imediat după formare, nelăsându-i decât timpul necesar unei acțiuni locale limitate. O a doua antiplasmină are o acțiune lentă și este o alfa$_1$-globulină, sintetizată în pancreas și parotidă.

5.2.9.3. Tulburările hemostazei normale

Așa cum a reieșit din cele expuse, pentru desfășurarea normală a hemostazei sunt necesare: normalitatea peretelui vascular, a funcției trombocitare și a acțiunii celor două sisteme pro- și anticoagulant. Orice alterare a acestor condiții determină tulburări de hemostază cu grave repercusiuni locale și generale.

Perturbări de natură parietală: apar fie în alterări locale ale peretelui vascular (telangiectazii etc.) sau prin alterări generale ale rezistenței și permeabilității peretelui capilar (fragilitatea vasculară ereditară, diabetică, scorbutică). Se însoțesc de obicei de mici hemoragii externe

sau intratisulare locale (epistaxis) sau extinse (peteșii, purpură). Din aceeași categorie fac parte hemoragiile prin lezarea mecanică, traumatică a vaselor. Leziuni vasculare pot apărea și sub acțiunea unor agenți agresori, cum ar fi cei microbieni (streptococ), toxici (arsenic, sulfamide), histamina. Sunt frecvente, de asemenea, lezările prin agenți imunologici, acționând în cadrul reacțiilor alergice și anafilactice. Tulburările, în cazul în care nu sunt evidente, pot fi obiectivate și prin proba Rumpel-Leede.

Perturbări de natură trombocitară: trombopeniile (sub 150 000/mm^3) se însoțesc în mod obișnuit de tulburări hemoragice (purpură). Ele pot apărea fie prin defect de producere (congenital, toxic, infecțios etc.), fie prin exces de distrugere (hipersplenism, traumatisme chirurgicale, intoxicații etc.). Tulburări hemoragice pot apărea și în situația unor modificări ale capacității funcționale trombocitare (trombopatii, trombastenii), manifestate mai ales prin lipsă de adezivitate plachetară, deficit de factor 3, fragilitate.

Perturbări prin deficite ale factorilor coagulării: deficitul ereditar de factor VIII și, mai rar, de factor IX determină hemofiliile A și, respectiv, B. Alături de aceste forme hemoragice majore s-au descris și așa-zisele pseudohemofilii prin deficit de factor XI (hemofilia C) sau XII.

Deficite pot apărea și în cazul protrombinei, factorilor V, VII, X, XIII. Aceste deficite, ca și cele ale fibrinogenului, pot sta la originea diverselor sindroame hemoragice.

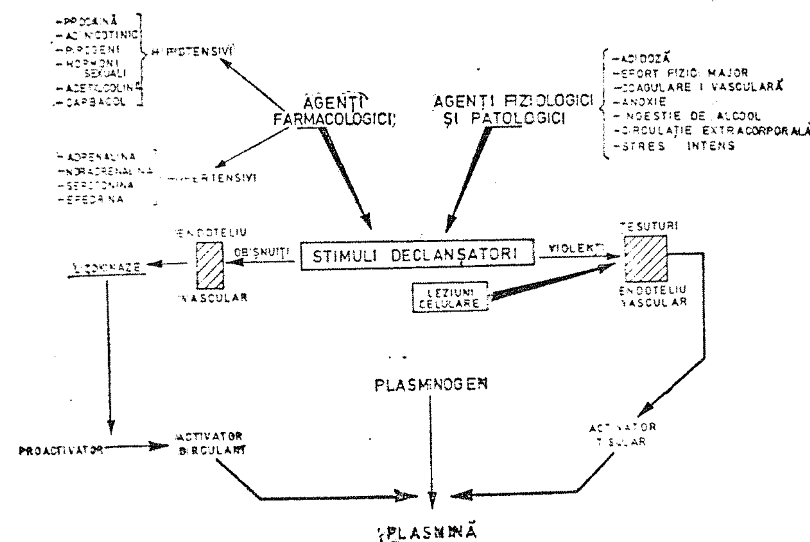


Fig. 110. Factorii fizico-farmacologici cu rol în declanșarea fibrinolizei.

Perturbări prin disfuncţia sistemului fibrinolitic: fibrinoliza exagerată, cauzatoare de hemoragii, poate apărea în stările de stres (emoţii, oboseală), în intervenţii chirurgicale, insuficienţe hepatice, accidente transfuzionale, supradozaj de medicamente etc. (fig. 110).

Un aspect deosebit este prezentat de coagularea intravasculară diseminată. Aceasta apare în alterările endoteliului capilar (traumatisme, arterite), stază capilară (insuficienţă cardiacă, varice), prezenţa unor factori trombogeni (hiperfibrinemie, AGL, acid lactic, ADP, veninuri etc.). Într-un prim moment, se formează mici agregate trombotice diseminate datorate activării difuze a trombinei. Consumul excesiv de factor procoagulant determină, într-o a doua fază, apariţia unei hipocoagulabilităţi, urmată de o fibrinoliză exagerată. În acest cadru, apar tulburări hemoragice diseminate de o gravitate deosebită.

5.2.1.4. Explorarea hemostazei şi fibrinolizei

Metodele de explorare a hemostazei şi fibrinolizei sunt numeroase, mai ales datorită complexităţii mecanismelor ce antrenează o multitudine de factori. Aceste metode cuprind investigarea principalelor etape ale coagulării (vasculare, trombocitare, plasmatice), precum şi ale fibrinolizei.

Teste de fragilitate capilară. Principiu: se apreciază numărul de peteşii formate la nivelul plicii cotului fie după aplicarea unei ventuze, fie după aplicarea timp de 5 minute a unei presiuni (egale cu T.A. medie) cu ajutorul unui manşon pneumatic. Rezultate: se exprimă în număr de peteşii pe o arie circulară (⌀=20 mm). Normal — până la 10: slab pozitiv (+); pozitiv (++): 20—30; pozitiv (+++): 30—40; intens pozitiv (++++): 40—50 de peteşii.

Teste trombocitare. 1. *Numărătoarea trombocitelor*. Principiu: se realizează direct în hemocitometru. Valori normale: 250 000±50 000/mm³ sânge.

2. *Adezivitatea plachetară* (retenţia plachetară). Principiu: se măsoară scăderea numărului de trombocite după trecerea sângelui nativ sau cu anticoagulant pe o suprafaţă străină în condiţiile standard stabilite pentru fiecare laborator.

3. *Disponibilitatea de factor 3 plachetar*. Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei îmbogăţite în trombocite incubate cu o suspensie de caolin.

4. *Retracţia cheagului*. Principiu: se măsoară volumul procentual de lichid expulzat într-un cheag de plasmă în timp de o oră. Valori normale: peste 55 %.

5. *Agregabilitatea plachetară*. Principiu: se înregistrează dinamica agregării trombocitelor în plasma îmbogăţită cu plachete, în comparaţie cu un subiect normal. Agregarea se induce fie direct (adăugare de ADP), fie indirect (soluţie de colagen). Măsurarea se face fotoelectric într-un agregometru înregistrator.

6. *Testul Biggs-Douglas*. Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei normale din momentul punerii în contact cu un sistem format din plasmă adsorbită şi ser normal cu suspensie plachetară de cercetat, incubate cu $CaCl_2$. Rezultate: 8—12 s (pentru o incubare de 9 min).

7. *Timpul de sângerare*. Principiu: se măsoară timpul de sângerare la nivelul unei incizii standard a zonei mediane a lobului urechii. Rezultate: normal: 2—4 minute; patologic: peste 6 minute (între 4 şi 6 minute se repetă).

Teste de investigare a timpului plasmatic al hemostazei.

a) Metode globale *(screening)*:

1. *timpul de coagulare a sângelui total*. Principiu: se măsoară timpul de coagulare a sângelui *in vitro* (eprubetă, lamă, capilare etc.). Valorile diferă în funcţie de metodă;

2. *timpul Howell*. Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei oxalatate, bogată în trombocite după recalcifiere. Apreciază atât funcţia trombocitară, cât şi activitatea factorilor plasmatici. Rezultate: 60—120 s (eprubete obişnuite, plasmă bogată în trombocite);

3. *testul de toleranţă la heparină*. Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei recalcifiate în prezenţa heparinei. Rezultate: la 0,5 U.H. timpul de coagulare este de 4 ori timpul Howell. Scăderi cu peste 25% sunt semnificative pentru prezenţa unei hipercoagulabilităţi;

4. *consumul de protrombină*. Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei normale în prezenţa unui amestec de ser de cercetat, tromboplastină şi Cl_2Ca. Rezultate: valorile peste 45 de secunde sunt normale. Valorile mai reduse indică remanenţa protrombinei neconsumate în serul de cercetat, care este probabil deficitar în protrombină;

5. *trombelastografia*. Principiu: este o metodă de determinare a coagulabilităţilor globale şi fibrinolizei, care permite aprecierea cineticii de formare şi calităţii cheagului sanguin pe baza unor parametri specifici (fig. 111). Valorile normale sunt prezentate, în mare, în tabelul alăturat (tabelul XVII).

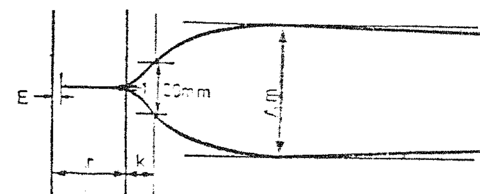


Fig. 111. Trombelastograma cu parametrii clasici. E, timpul de umplere. r, timpul de reacţie. k, viteza de reacţie trombină — fibrinogen. Am, amplitudinea maximă.

TABELUL XVII

Parametrii trombelastografiei în cazul sângelui uman integral nativ
(după Pieptea și colab., 1979)

Limita de hipocoagulare	*Simbol*	*Parametru*	*Limita de hipercoagulare*
20	r	Perioada de reacție	10
25	a	Parametrul cuantic al coagulării	30
15	x_c	Abscisa centrului trombodinamic	5
6	y_c	Ordonata centrului trombodinamic	8
300		Parametrul ritmului de coagulare	75
44°		Trombogonion	55°
0,84	tg	Viteza maximă a coagulării	1,45
100	x_m	Abscisa punctului de coagulare maximă	50
179°		Unghiul de relaxare a cheagului	177°
0,01	tg	Viteza de relaxare a cheagului	0,05
12 min	K	Viteza de coagulare	7 min
40 mm	A_m	Amplitudinea maximă	60 min
80	E_{mx}	Elasticitatea maximă	150

b) Metode de explorare a căii extrinseci:

1. *timpul Quick (TQ)*. Principiu: se determină timpul de coagulare a plasmei oxalatate (săracă în trombocite), în prezența unui exces de tromboplastină tisulară și calciu. Se ocolesc astfel factorii sistemului intrinsec (VIII, IX, XI și XII). Valori: 13—15 s (sau 90—100%) față de plasma normală). Depășirea acestor valori indică existența unui deficit de F. VII atunci când calea intrinsecă se dovedește a fi normală;

2. *metode specifice*. Principiu: alungirea timpului Quick indicând un deficit al căii extrinseci; activitatea specfică a oricăruia dintre factorii implicați (II, V, X) poate fi stabilită făcând să varieze doar compoziția reacțiilor. La plasma de cercetat se adaugă toți factorii, cu excepția celui de cercetat. Dacă timpul de coagulare se normalizează, este de presupus că plasma de investigat nu prezintă un deficit al factorului în cauză.

c) Metode de explorare a căii intrinseci:

1. *timpul de tromboplastină parțială (PTT)* (fig. 112). Principiu: este un test global intrinsec și reprezintă timpul de coagulare a plasmei sărace în trombocite, din momentul adăugării de cefalină din creier uman (suspensie 1%) și calciu. Valori: 70—110 s;

2. *timpul de tromboplastină parțială activat (PATT)*. Principiu: este PTT al unei plasme activate prin adăugare de caolin. Valori: 45—60 s;

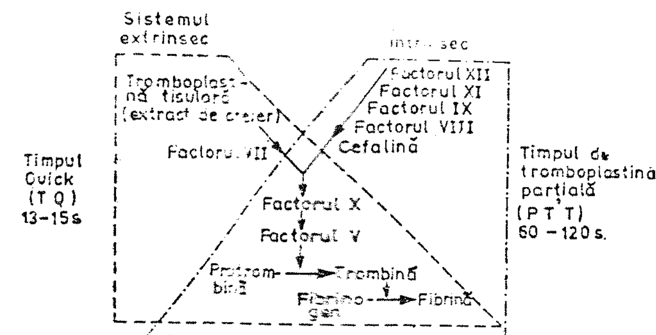


Fig. 112. Factorii explorați prin determinarea timpului de protrombină (timpul Quick) și a timpului de tromboplastină parțială (PTT).

3. *metode specifice*. Ca în cazul căii extrinseci, este posibilă determinarea specifică a factorilor V, VIII, IX, X, XI și XII utilizând succesiv sisteme de reacție în care se introduc din afară toți factorii, cu excepția celui de investigat.

FIZIOLOGIE SPECIALĂ

6. FIZIOLOGIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Aparatul cardio-vascular, reprezentat de inimă, artere, capilare și vene, asigură deplasarea sângelui la nivelul țesuturilor și organelor în vederea realizării schimburilor nutritive și respiratorii celulare și a îndepărtării produșilor toxici de degradare. Inima ca organ propulsor prevăzut cu un sistem propriu de aprindere, generator de contracții ritmice autoîntreținute, îndeplinește rolul unei veritabile motopompe biologice ce furnizează energia necesară deplasării sângelui în circuitul închis al marii și micii circulații. La rândul lor, arterele, arteriolele, capilarele, venulele și venele formează o vastă rețea de tuburi elastice cu structură și funcții diferite, ce vor fi prezentate în subcapitolele consacrate circulației arteriale, capilare și venoase.

Marea și mica circulație, fiind dispuse în serie, funcționează în regim presional diferit și îndeplinesc roluri fiziologice distincte. În cazul marii circulații (sistemice), sângele parcurge circuitul: ventricul stâng-artere-arteriole-capilare-venule-vene-atriu drept, prezentând trei segmente — de distribuție (ventricul stâng, aortă și ramurile sale), de schimb (capilare și venule) și colector (vene și atriu drept). Mica circulație asigură deplasarea sângelui din ventriculul drept la plămâni prin arterele pulmonare și înapoi în atriul stâng prin venele pulmonare. Pe plan funcțional, aparatul cardio-vascular asigură transportul de substanțe nutritive și dăunătoare, participă la procesele de adaptare și apărare ale organismului și coordonează funcțiile somato-vegetative cu ajutorul factorilor umorali activi din plasmă, în vederea asigurării echilibrelor homeostazice.

6.1. PARTICULARITĂȚILE MORFO-FUNCȚIONALE ALE INIMII

Inima este un organ musculo-cavitar globulos, care îndeplinește atât un rol de rezervor sanguin, cât, mai ales, rolul de pompă aspiro-respingătoare, cu activitate ritmică sistolo-diastolică. Ea are importanță esențială în asigurarea diferențelor de presiune necesare circulației sângelui în arborele vascular (fig. 113).

În scara animală, acest organ circulator central evoluează treptat, de la forma simplă a unui tub muscular, la forme din ce în ce mai complexe, prevăzute cu atrii și ventricule, în care apar ulterior septuri mediane. Acestea separă cordul drept, în care circulă sânge venos, de cordul stâng, care pompează sânge arterial. Separarea completă a inimii drepte de cea stângă și, prin urmare, a marii circulații de mica circulație apare la păsări și mamifere. Etapele acestei evoluții filogenetice pot fi regăsite

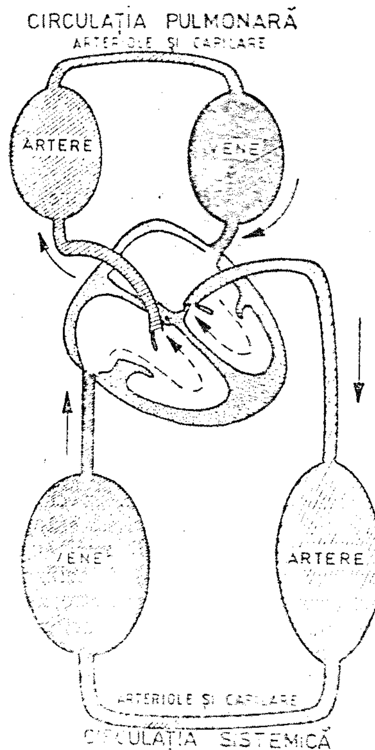


Fig. 113. Reprezentarea schematică a marii și micii circulații, indicând sectoarele distensibile și de rezistență (modificat după Guyton, 1976).

și în evoluția ontogenetică a embrionului uman. La acesta, inima se dezvoltă din doi muguri mezodermici simetrici, situați de o parte și de alta a extremității orale a conului primitiv. Inițial se dezvoltă conul ventricular, care își începe activitatea contractilă odată cu începerea formării atriilor, urmată de formarea sinusului venos. Acesta preia controlul ritmului cardiac înaintea apariției sistemului conductor sau a fibrelor nervoase în interiorul organului.

Inima este alcătuită din trei structuri distincte, ce se suprapun de la exterior spre cavitatea centrală: pericardul, miocardul și endocardul.

Pericardul este un sac fibros, în care se află câțiva cm³ de lichid seros, cu rol de lubrefiere. Are și rolul de a limita expansiunea și umplerea diastolică, mai ales a ventriculului drept, protejând astfel circulația pulmonară împotriva unei eventuale supraîncărcări (congestie). Pericardul servește și ca suport pentru atrii, împiedicând regurgitarea sângelui din ventricule în atriule în cazul unor presiuni sistolice ventriculare deosebit de ridicate.

Miocardul este constituit, la rândul său, din fibre musculare cardiace, un sistem excito-conductor și un schelet fibros care, împreună cu endocardul, participă la formarea sistemului valvular.

Fibrele musculare cardiace sunt dispuse în straturi suprapuse, ancorate de scheletul fibros. La nivelul atriilor se descriu două straturi atât de subțiri, încât mușchiul atrial este translucid: un strat înconjoară complet ambele atrii, în timp ce al doilea, dispus perpendicular pe primul, este independent pentru fiecare atriu. La nivelul ventriculelor se descriu patru sisteme de fibre musculare:

— sistemul sino-spiral superficial, cu originea și inserția pe inelul tricuspidei;

— sistemul bulbo-spiral superficial, cu ambele inserții pe inelul mitralei;

— sistemul sino-spiral profund, care înconjură ambele ventricule;

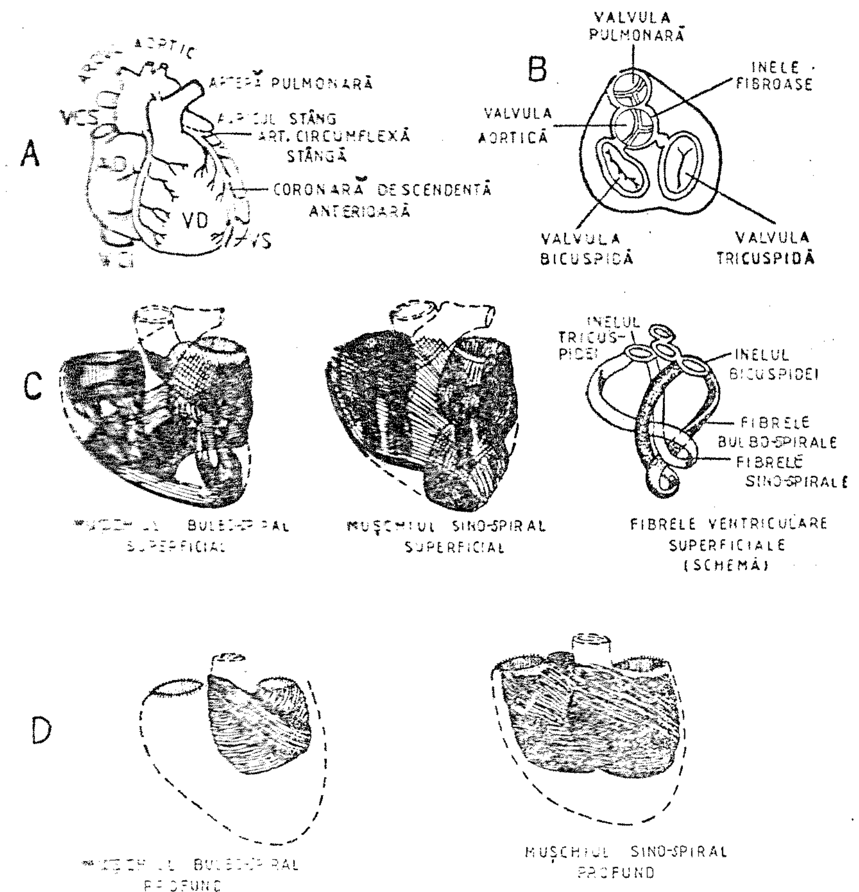


Fig. 114. A: Fața anterioară a inimii la om. VCS, venă cavă superioară. VCI, venă cavă inferioară. AD, atriul drept. VD, ventricul drept. VS, ventricul stâng. *B:* Scheletul fibros și valvele cardiace privite de sus. *C, D:* Fibrele mușchiului ventricular.

— sistemul bulbo-spiral profund, care înconjură doar ventriculul stâng.

Aceste sisteme de fibre (fig. 114 *A*, *B*, *C*, *D*) acționează în sensul reducerii diametrelor longitudinal și, mai ales, transversal ale cavităților ventriculare în timpul sistolei.

Fibrele ce intră în alcătuirea țesutului muscular cardiac au diametrul de circa 15—25 μm, lungimea de 150 μm și un aspect striat, identic cu cel al mușchiului scheletic. Ele sunt delimitate de o membrană ce-

lulară, sarcolema. Aceste fibre prezintă zone de apoziție atât de strânsă, încât la studiile inițiale de microscopie optică au creat impresia unei continuități citoplasmatice.

Ulterior, cercetări mai aprofundate de microscopie optică și electronică au evidențiat faptul că țesutul muscular cardiac, deși se comportă ca un sincițiu funcțional (mușchi unitar), nu este și un sincițiu morfologic. La nivelul zonelor de apoziție, membranele celor două celule învecinate sunt distincte și nu există o continuitate citoplasmatică. Aceste zone, în care sarcolemele sunt foarte apropiate, au fost numite *discuri intercalare*. Discurile au o porțiune transversală dispusă în unghi drept, cu axul longitudinal al fibrelor musculare la extremitățile celulei, la nivelul unei linii Z. Aceste zone au adesea o dispoziție în zig-zag. Porțiunile transversale învecinate sunt frecvent conectate prin segmente longitudinale, ce se întind în lungul sarcomerului până la următoarea linie Z. Caracterul de sincițiu funcțional, electric și mecanic al țesutului miocardic este asigurat prin rezistență electrică extrem de scăzută și legăturile intercelulare ferme realizate la nivelul discurilor intercalare. La nivelul acestor structuri, s-au descris trei tipuri de specializări joncționale:

— *macula aderens* (desmosomi), care asigură adeziunea strânsă între celulele adiacente longitudinal;

— *fascia aderens*, care ocupă majoritatea porțiunii transversale a discului și la nivelul căreia se inseră filamentele subțiri de actină ale ultimului disc clar; împreună cu desmosomii, aceasta asigură solidaritatea mecanică a fibrelor adiacente;

— *nexusul* (joncțiunea strânsă), ce se găsește în partea laterală a discului, nu oferă inserție filamentelor contractile și pare a se afla în afara direcției de exercitare a forței mecanice. La acest nivel, apoziția membranară este foarte strânsă și par să existe canale ionice intercelulare care asigură cuplarea electrică a fibrelor.

Viteza de conducere în sens longitudinal de la o fibră la alta este de două ori mai mare decât viteza de conducere în sens transversal.

Fibra musculară cardiacă conține câțiva nuclei situați central, în sarcoplasmă. Aparatul metabolic energoformator reprezentat de mitocondrii este deosebit de dezvoltat. Mitocondriile ocupă cca 15% din volumul celulei. Aparatul contractil al fibrei miocardice (fig. 115 *A, B, C, D*) reprezintă cca 50% din volumul celulei și are o structură asemănătoare cu cea observată în mușchiul scheletic. Miofilamentele groase, de miozină, și subțiri, de actină, sunt grupate în discuri (benzi) întunecate (anizotrope — A) și, respectiv, clare (izotrope — I). În centrul discurilor clare se află membrana Z, care se continuă transversal până la nivelul sarcolemei, servind ca zonă de ancorare a filamentelor de actină și separând sarcomerele între ele. În centrul discului întunecat se află stria clară (stria Hensen — H), ce marchează centrul sarcomerului, zona în care nu se formează punți transversale acto-miozinice.

În afara aparatului metabolic și al celui contractil, o semnificație morfo-funcțională deosebită la nivelul fibrei musculare cardiace o au

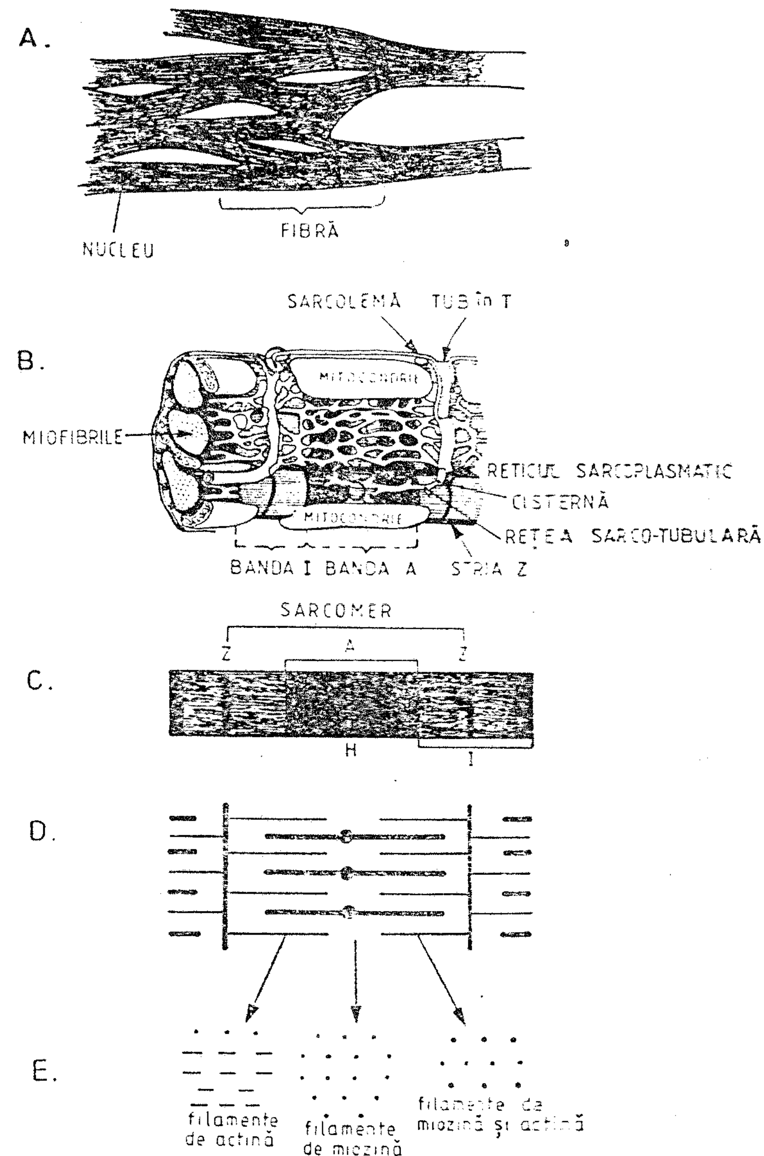
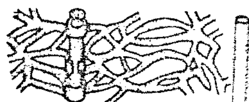
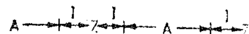


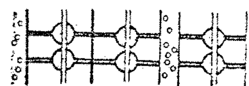
Fig. 115. Structura și ultrastructura fibrei miocardice. *A:* Țesutul miocardic. *B:* Ultrastructura fibrei miocardice. *C:* Sarcomerul, reprezentat schematic. *D, E:* Secțiuni transversale prin sarcomer.

A. MUȘCHI CARDIAC





B. MUȘCHI SCHELETIC





C.

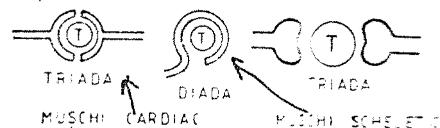


Fig. 116. Sistemele tubulare în mușchiul striat cardiac (A) și mușchiul scheletic (B). Relația dintre tubii în „T" și tubii longitudinali (C).

sistemul de tubuli în „T" și reticulul sarcoplasmatic. Sistemul transversal de tubuli (tubuli în „T") este reprezentat de invaginații ale sarcolemei, care penetrează sarcomerul la nivelul membranei Z. Lumenul acestor tubuli este în continuare directă cu mediul extracelular. Tubulii în „T" se află în relații strânse cu un sistem de tubuli longitudinali aparținând reticulului sarcoplasmatic. La nivelul fiecărei linii Z, tubul în „T" vine în contiguitate strânsă cu extremitățile dilatate (cisterne) ale

VENA CAVĂ SUPERIOARĂ

NODULUL SINO-ATRIAL

NODULUL ATRIO-VENTRICULAR

FASCICULUL HIS ȘI RAMURILE SALE

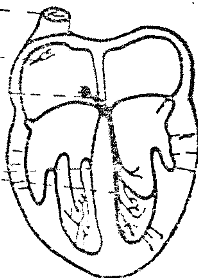


Fig. 117. Sistemul excito-conductor cardiac.

două tuburi longitudinale. Ansamblul format dintr-un tub în „T" și cele două cisterne care îl mărginesc este numit *triadă* și are o semnificație deosebită în procesul cuplării excitației cu contracția (fig. 116 *A, B, C*).

Sistemul autonom excito-conductor cardiac este ansamblul anatomo-histologic intracardiac implicat în inițierea și propagarea impulsului sistolic. În componența sa s-au individualizat următoarele structuri (fig. 117):

— *Nodulul sinusal Keith și Flack* (1906), considerat un rest embrionar din sinusul venos, are la om o grosime de cca 2 mm și o lungime de cca 2 cm, fiind situat între vena cavă superioară și atriul drept, în sulcus terminalis. Este format dintr-o aglomerare centrală de celule nodale (P), de dimensiuni reduse, de formă rotunjită, ovalară, cu aspect palid, lipsite de elemente contractile, în strâns contact și dotate cu automatism. Nodulul mai conține celule de tip intermediar (tranziționale) fusiforme, cu rare elemente contractile, și contacte de tip nexus, precum și celule miocardice propriu-zise. Nodulul este vascularizat de artera sinusală, ram din coronara dreaptă, și conține fibre simpatice și parasimpatice din vagul drept.

Nodulul sinusal îndeplinește rol de generator electric primar, care impune ritmul fiziologic al bătăilor cardiace.

— *Nodulul atrio-ventricular Aschoff-Tawara* (1892) este situat subendocardic, în partea dreaptă și posterioară a marginii inferioare a septului interatrial, lângă orificiul sinusului coronar. Este situat deasupra barierei transversale fibroase a inimii, reprezentând singura posibilitate de contact atrio-ventriculară. Fibrele musculare atriale din regiunea sinusului coronar se adună în evantai, se împletesc și se unesc cu regiunea superioară a nodulului.

Nodulul atrio-ventricular este format din celule asemănătoare celor din nodulul sinusal (celule P, celule tranziționale, fibre miocardice), la care se adaugă și celule de tip Purkinje mult alungite, ramificate, cu rol de conducere. Vascularizația este asigurată de artera coronară dreaptă, iar inervația de fibre parasimpatice din vagul stâng.

S-a descris existența unor căi preferențiale de conducere a impulsurilor de la nodulul sino-atrial la cel atrio-ventricular. Deși nu au fost identificate histologic, aceste căi internodale, cu viteză de conducere mare, au fost bine caracterizate funcțional. S-au descris trei fascicule internodale (anterior, posterior și mijlociu), dintre care cel anterior (Bachmann), situat la marginea anterioară a septului interatrial, ar avea și rol în asigurarea sincronizării interatriale. Este posibil ca viteza mare de conducere în aceste zone să se datoreze orientării fibrelor miocardice, cu diametrul longitudinal paralel cu axa internodală și nu transversal pe aceasta.

În afara nodulului atrio-ventricular, la unele persoane poate apărea un fascicul atrio-ventricular suplimentar. Această anomalie realizează o cale de conducere atrio-ventriculară prin care impulsul de contracție se propagă spre ventricule mult mai rapid decât prin căile normale, unde propagarea este întârziată la nivelul nodulului atrio-ventri-

cular. În aceste condiții, depolarizarea și sistola ventriculară au loc practic simultan cu sistola atrială, umplerea ventriculară fiind afectată (sindrom de preexcitare Wolf-Parkinson-White — W.P.W.).

— *Fasciculul His* continuă extremitatea ventriculară a nodulului atrio-ventricular. Trunchiul comun (lungime 20 mm, lățime 1—2 mm) se îndreaptă spre marginea posterioară a părții membranoase a septului interventricular și de aici în jos și înainte, spre marginea anterioară, fiind inclus și izolat într-un canal. În partea anterioară a septului, înaintea zonei de inserție a cupei septale a valvulei tricuspide, pe inelul fibros atrio-ventricular, fasciculul se bifurcă. Ramul stâng perforează membrana și se așează pe marginea superioară a septului muscular. Intrând în spațiul subendocardic al ventriculului stâng, îndărătul unirii cupei anterioare și cupei posterioare drepte a valvulei aortice, se divide în două ramuri (anterior și posterior). Ramul drept coboară pe partea dreaptă a septului și ajunge în spațiul subendocardic drept, mai jos decât în cazul ramului stâng. Fasciculul este format predominant din celule Purkinje mari (până la 46 um lungime), cu puține miofribrile și multă sarcoplasmă, ce conține cantități mari de glicogen. Celulele dezvoltă conexiuni strânse cu fibrele subendocardice.

— *Rețeaua Purkinje:* ambele ramuri ale fasciculului His se continuă cu o rețea subendocardică de fibre Purkinje, ale cărei ramuri terminale pătrund în miocard.

Endocardul tapetează cavitățile atriale și ventriculare, asigurând netezimea suprafețelor ce vin în contact cu sângele circulant. El este alcătuit din trei straturi: primul strat, intern, este format din celule endoteliale care se continuă cu endoteliul vascular; stratul mijlociu, reprezentat de fibre colagene, elastice și musculare, adăpostește țesutul nodal cardiac; stratul extern, format din țesut conjunctiv lax, este adiacent miocardului și se continuă cu endomisiul fibrelor musculare cardiace.

În general, endocardul atrial este mai gros decât cel ventricular. La nivelul orificiilor atrio-ventriculare și originii marilor artere de la baza inimii, foița endocardică se răsfrânge pe scheletul fibros al valvulelor cardiace.

Integritatea structurală a endocardului previne depunerea fibrinei și formarea de trombusuri la nivelul cavităților inimii, care, prin deplasare, pot obstrua diferite trunchiuri arteriale. Lipsa suprafețelor rugoase constituie condiția obligatorie a hemodinamicii cardio-vasculare normale.

Sistemul valvular cardiac este format dintr-un schelet fibro-conjunctiv inserat la nivelul orificiilor atrio-ventriculare și al marilor vase și acoperit de endoteliul endocardic. Marginea liberă a valvulelor (cuspide) este bogată în substanță fundamentală, cu rol important în asigurarea plasticității sistemului valvular. Valvulele cardiace îndeplinesc rolul unor veritabile palete de dirijare a sângelui într-un singur sens. Ele sunt de două feluri: atrio-ventriculare și semilunare (aortice și pulmonare). Ambele tipuri de valvule se închid și se deschid

pasiv sub influența diferențelor de presiune sistolo-diastolică, asigurate de pompa aspiro-respiratorie cardiacă.

— *Valvulele atrio-ventriculare stângi* sunt în număr de două, situate antero-lateral și postero-lateral, delimitând orificiul mitral (bicuspidian), cu suprafața medie de 3—4 cm². Fiecare din cele două valvule are o față ventriculară, pe care se inseră cordajele tendinoase ale mușchilor papilari, și o față atrială, în raport cu atriul stâng. Închiderea lor în timpul sistolei ventriculare împiedică refluarea sângelui în atriu. În timpul diastolei, cuspidele valvulare plutesc în torentul sanguin atrio-ventricular fără a opune vreo rezistență deplasării sângelui din atriul stâng în ventriculul respectiv.

Cordajele limitează deplasarea exagerată a valvulelor spre atriu, asigurând etanșeizarea închiderii valvulare.

— *Valvulele atrio-ventriculare drepte* sunt în număr de trei (anterioară, posterioară și internă) și delimitează orificiul tricuspidian. Prezentând aceleași fețe și cordaje ca și valvula mitrală, închiderea și deschiderea lor se realizează prin mecanisme pasive, similare cu ale acesteia, deși gradientele de presiune sistolo-diastolică sunt mult mai mici la nivelul cordului drept. În general, atât stenozele, cât și insuficiențele valvulare atrio-ventriculare afectează performanțele motopompei cardiace, alterând profund hemodinamica marii și micii circulații.

— *Valvulele semilunare aortice și pulmonare* sunt identice, fiecare dintre ele fiind alcătuită din trei cuspide dispuse în „cuib de rândunică". Îndărătul valvulei semilunare aortice se găsește dilatația sinusului Valsalva, care evită astuparea ostiumului coronarian de către cuspidele valvulare. Închiderea și deschiderea valvulelor semilunare se realizează prin mecanisme pasive asemănătoare celor de la nivelul valvulelor atrio-ventriculare. Ca și acestea, cuspidele semilunare flotează în curentul sanguin în cursul sistolei, fără a opune vreo rezistență ejecției sistolice, pentru ca în diastolă să se închidă, ca urmare a tendinței de refluare a sângelui spre ventricule. Datorită diferențelor mari de presiune dintre acestea și arterele emergente (aortă și pulmonare), atât ejecția sângelui, cât și închiderea valvulelor semilunare sunt mai rapide, cu un grad de uzură mult mai mare.

În afara rolului hemodinamic de asigurare a scurgerii sângelui într-un singur sens în timpul revoluției cardiace, închiderea valvulelor atrio-ventriculare și semilunare participă la producerea zgomotelor cardiace, respectiv a zgomotului I — sistolic, în cazul primelor, și a zgomotului II — diastolic, în cazul valvulelor aortice.

Venele cave și pulmonare deși nu prezintă un sistem valvular, cantitatea de sânge refluată din auricule în timpul sistolei auriculare este neglijabilă.

6.1.1. CORDUL — ORGAN ENDOCRIN

În afara fibrelor miocardice contractile și a sistemului excito-conductor, cercetările cu microscopul electronic au pus în evidență un al treilea tip de celule cardiace la nivelul auriculelor, cu conținut bogat

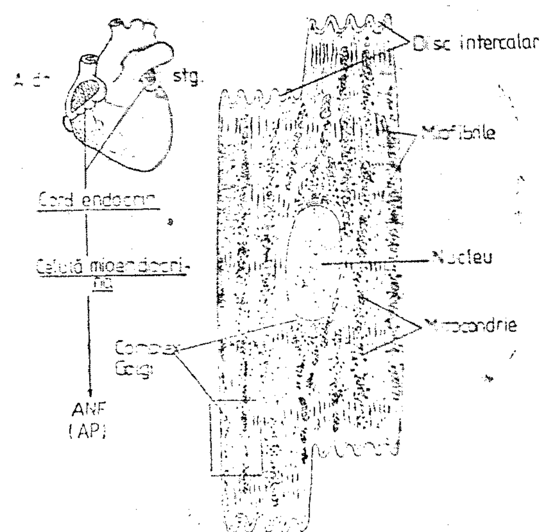


Fig. 118. Cardiomiocite atriale eliberatoare de factor natriuretic atrial (ANF).

în granule secretoare. Faptul, fiind semnalat de Jamieson și Palade (1964) și confirmat ulterior de numeroși cercetători, a determinat cercetări sistematice asupra naturii produșilor de secreție ai acestor granule. În timp ce unii autori au adus dovezi histofluorescente în favoarea conținutului bogat în catecolamine al granulelor respective, alții au demonstrat natura lor polipeptidică.

Studiind efectele biologice ale extractelor atriale, De Bold și colab. (1981) au constatat o puternică diureză la șobolan. Alți autori (Deth și colab., 1982) au arătat că proprietățile diuretice sunt dublate de o evidentă acțiune natriuretică și vasodilatatoare. Factorul biologic activ de natură peptidică producătoare de efecte diuretice, natriuretice și vasodilatatoare din extractele atriale a fost denumit peptid natriuretic atrial, atriopeptin, cardiodilatin sau cardionatrin. Comitetul internațional de nomenclatură a propus denumirea comună de factor natriuretic atrial (ANF). În prezent se admite că există mai mulți factori secretați de cardiomiocitele atriale ale mamiferelor inclusiv umane. Conținutul în ANF al ventriculelor este mult mai mic decât cel al auriculelor (fig. 118).

Eliberarea ANF din granulele secretoare atriale este stimulată de creșterea presiunii intraatriale.

Sensibilitatea deosebită a granulelor secretoare la distensie a fost dovedită experimental cu ajutorul unui balonaș introdus în auriculul drept. Creșterea doar cu 1 mmHg a presiunii intraatriale realiza o suplimentare a eliberării cu 30—40%. Prin acest mecanism, toate situațiile normale sau patologice care determină creșterea volumului extracelular, întoarcerii venoase și a presiunii intraatriale se însoțesc de in-

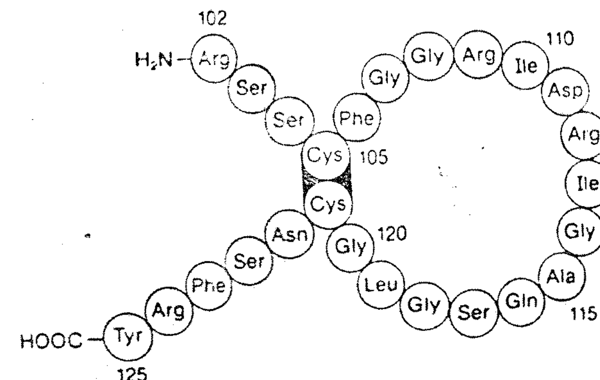


Fig. 119. Structura chimică a ANF.

tensificarea progresivă (de până la 20 de ori) a eliberării de ANF din granulele secretoare miocardice.

La rândul lor, studiile privind extracția și purificarea ANF au stabilit că acesta se găsește la nivel granular sub formă de prohormon, format din 126 de aminoacizi. În timpul sau imediat după eliberare, prohormonul este clivat în ANF activ, constituit din 28 de aminoacizi (fig. 119). Eliberarea sa este activată și de către sistemul nervos simpatic, prin mecanism alfa-adrenergic.

Recent s-a evidențiat imunohistochimic prezența unui ANF specific sistemului nervos central, mai ales la nivel hipotalamic.

Structura chimică și efectele fizio-farmacologice ale celor doi factori natriuretici permit presupunerea existenței unui veritabil ax cord—creier, asemănător celui descris anterior în cazul tubului digestiv sau al rinichiului, cu rol important în autoreglarea neuro-endocrină a funcțiilor respective.

Implicațiile fiziologice ale ANF vor fi menționate la reglarea circulației și echilibrului volemic.

Alte peptide vasoactive (VIP, substanța P, neurotensină, SRA) au fost identificate în inima mamiferelor cu rol fiziologic încă neprecizat.

6.2. PROPRIETĂȚILE MUȘCHIULUI CARDIAC

6.2.1. EXCITABILITATEA (FUNCȚIA BATMOTROPĂ)

Excitabilitatea este capacitatea mușchiului cardiac în repaus de a răspunde la o excitație printr-o depolarizare (potențial de acțiune), urmată de contracție.

a) Potențialul de repaus al fibrei miocardice. Determinările efectuate au stabilit faptul că valorile potențialului de repaus transmembranar variază în celula miocardică în jurul cifrei de —90 mV.

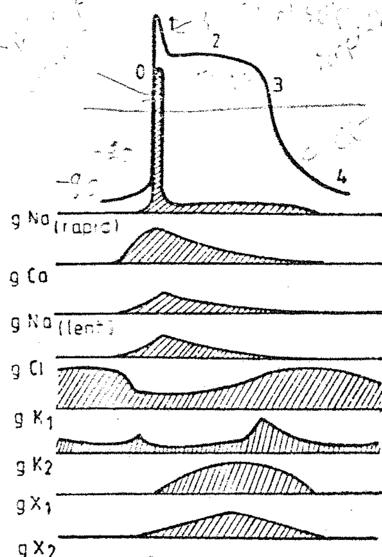


Fig. 120. Potențialul de acțiune în celula miocardică, contractilă și fluxurile ionice determinante.

Sarcolema miocardică se caracterizează printr-o permeabilitate de repaus selectivă, fiind practic impermeabilă pentru Na^+ și de cca 100 de ori mai permeabilă pentru K^+.

b) *Potențialul de acțiune al fibrei miocardului ventricular.* Sub acțiunea stimulilor intrinseci (potențialul de acțiune propagat din sistemul excito-conductor automat) sau extrinseci (mecanici, fizici, chimici), membrana fibrei miocardice iese din starea de repaus. Deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente din structura membranei determină fluxuri ionice tranzitorii, a căror succesiune dinamică duce la apariția și evoluția potențialului de acțiune.

Caracteristicile sarcolemei miocardice, tipurile de canale ionice, densitatea și proprietățile lor dinamice (prag, constantă de inactivare, capacitate de transport) determină diferențe semnificative între evoluția potențialului de acțiune înregistrat în fibra musculară cardiacă și potențialele de acțiune înregistrate în alte structuri excitabile (fibra nervoasă, fibra musculară scheletică).

În cazul fibrelor miocardice ventriculare, durata potențialului de acțiune este cel puțin dublă (cca 300 ms) iar repolarizarea se produce după apariția unui platou, cu durata de cca 200—250 ms, în timpul căruia fibra se menține depolarizată (fig. 120).

În sarcolema miocardică s-au descris următoarele tipuri de canale ionice, implicate în evoluția caracteristică a potențialului de acțiune:

— *canale de Na^+ voltaj-dependente rapide:* aceste canale sunt închise în condiții de repaus printr-o barieră electrostatică — *m* (câmp electric pozitiv, stabilit între componentele matricei fosfolipidice). În momentul atingerii pragului de depolarizare (depolarizare până la valori de —65 mV), componentele fosfolipidice se reorientează și bariera *m* dispare, permițând influxul rapid de Na^+. Canalul rămâne deschis timp de 1 ms (constantă de inactivare), până când se produce închiderea unei a doua bariere eletcrostatice — *h*. La revenirea în repaus, bariera *m* reapare și bariera *h* se reface. Aceste canale sunt blocate de TTX, pot fi menținute deschise cu veratridină și aconitină și par să fie similare cu cele descrise în neuroni;

— *canale de K^+ voltaj-dependente lente* (X_1): deschiderea lor este declanșată tot de atingerea valorii critice de prag a potențialului membranar, dar este foarte lentă, atingând un maximum abia la sfârșitul platoului. În afara acestor canale de tip X_1, există și o populație de canale de tip K_1. Acestea asigură efluxul bazal de K^+, principala determinantă a potențialului de repaus.

În cursul depolarizării, efluxul de K^+ prin aceste canale este redus prin așa-zisa „rectificare anormală" (o barieră de permeabilitate care se opune efluxului de K^+, dar nu limitează influxul). Datorită acestei reduceri a efluxului prin canalele de tip K_1, efectele activării efluxului de tip X_1 sunt atenuate și repolarizarea este întârziată. Acest fenomen este exact contrariul a ceea ce se produce în fibra nervoasă, unde depolarizarea este imediat urmată de o creștere masivă a efluxului de K^+, determinând o repolarizare rapidă;

— *canale lente de Na^+—Ca^{2+} voltaj-dependente:* activate electric (potențial-dependent) la cca 2 ms după activarea canalelor rapide de Na^+, aceste canale permit influxul simultan de Ca^{2+} și Na^+. Ele se inactivează extrem de lent și, deși au o capacitate mai redusă de transport al cationilor, influxul de sarcini pozitive determinat de activitatea lor prelungește depolarizarea, explicând apariția platoului caracteristic fibrei musculare ventriculare. Aceste canale sunt blocate specific de Mn^{2+};

— *canale rapide de Cl^- voltaj-dependente:* imediat înaintea inactivării canalelor rapide de Na^+, se produce în membrană deschiderea unor canale de Cl^- voltaj-dependente, cu constantă de inactivare foarte scurtă (cca 1—2 ms). Aceste canale, a căror deschidere este declanșată atunci când potențialul de membrană atinge valori în jur de 0, permit un influx de Cl^-, ce contribuie la repolarizarea inițială rapidă a membranei. Cum deschiderea acestor canale nu este posibilă decât la intervale de cca 1 s, contribuția lor este redusă în cazul potențialelor de acțiune cu o frecvență de peste 70/minut.

Analizând dinamica potențialului de acțiune în fibra miocardică ventriculară, se disting următoarele faze succesive.

Faza 0. Depolarizarea rapidă (*spike*-potențial) se datorează influxului rapid și masiv de Na^+ prin canalele voltaj-dependente activate în momentul în care, sub acțiunea stimulului, membrana se depolarizează la valoarea de prag (—55 mV, —60 mV). Atingerea valorii de prag se realizează, în condiții fiziologice, prin conducerea electrotonică a potențialului de acțiune din fibrele învecinate și sistemul excito-conductor automat. Membrana se depolarizează rapid, potențialul trece în zona valorilor pozitive *overshoot* (+15 mV, +30 mV), stabilindu-se pentru 6—15 ms în zona potențialului de echilibru al Na^+.

Faza 1. Imediat după *overshoot* urmează repolarizarea rapidă, în care potențialul de membrană revine rapid spre valoarea de 0. Această repolarizare se datorează: influxului rapid de Cl^- prin deschiderea canalelor voltaj-dependente respective; inactivării canalelor de Na^+ rapide care își încheie acțiunea, întrerupând influxul rapid de Na^+ și, în fine, unui eflux ușor mărit de K^+ prin canalele X_1 deschise, tot voltaj-dependente.

Faza 2. În această fază, depolarizarea se prelungeşte la un nivel aproape constant, generând platoul caracteristic, cu o durată de cca 100 ms. Depolarizarea se menţine mai ales datorită activării canalelor lente de Ca^{2+} şi Na^{+}. Influxul de Ca^{2+} din această etapă are o importanţă deosebită în cuplarea excitaţiei cu contracţia.

Faza 3. Repolarizarea moderat rapidă (cca 100—150 ms), care urmează platoului, readuce potenţialul membranar la valorile de repaus. Ea se datorează inactivării influxului lent de Na^{+}—Ca^{2+}, concomitent cu atingerea valorilor maxime ale efluxului de K^{+} prin canalele de tip X_1 şi canalele K_1, a căror permeabilitate revine la normal.

Faza 4. În această fază, fibra miocardică îşi menţine valorile potenţialului de repaus la care a ajuns în urma repolarizării finale. În această etapă un rol esenţial este jucat de transportul activ de Na^{+}—K^{+} prin Na^{+}, K^{+}-ATPaza, transportul activ de Ca^{2+} prin Mg^{2+}-ATPaza şi de efluxul de K^{+} prin canalele K_1 complet restabilite (fig. 121).

c) *Potenţialul de acţiune al fibrei miocardului atrial.* Potenţialele transmembranare înregistrate cu microelectrozi în fibrele atriale *in situ*, sau izolate, diferă de cele înregistrate în fibrele miocardului ventricular (care au fost descrise mai sus). În fibrele atriale nu apare faza de platou, *spike*-potenţialul fiind urmat imediat de o repolarizare lentă (fig. 122). Durata potenţialului de acţiune este redusă la valori sub 200 ms. Aceste diferenţe se datorează probabil faptului că, în sarcolema fibrei musculare atriale, densitatea canalelor lente de Na^{+}—Ca^{2+} este relativ mai redusă.

d) *Modificările excitabilităţii în cursul potenţialului de acţiune (legea inexcitabilităţii periodice).* În cursul desfăşurării potenţialului de acţiune, fibrele miocardice sunt refractare la acţiunea oricărui alt stimul. Excitabilitatea revine la valoarea potenţialului de repaus la sfârşitul repolarizării, trecând printr-o fază supranormală.

Se descriu mai multe faze în evoluţia excitabilităţii fibrelor miocardice (fig. 123):

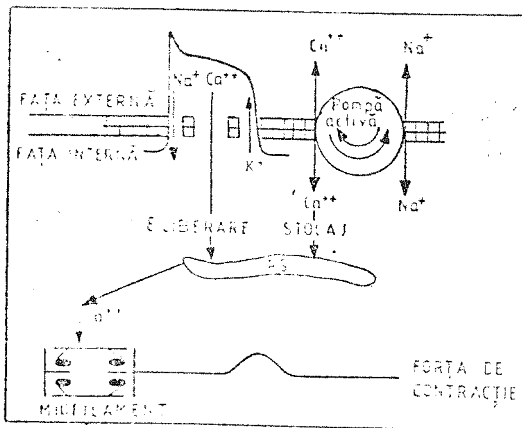


Fig. 121. Manifestări electro-chimice cardiace. RS, reticul sarcoplasmatic.

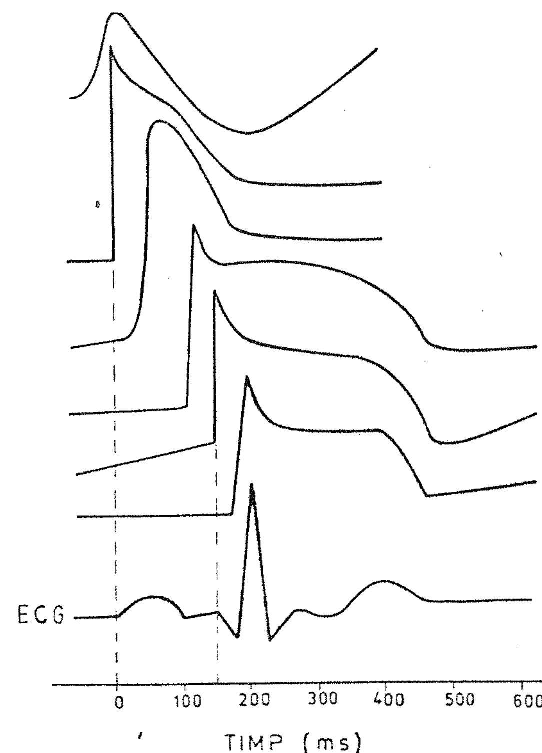


Fig. 122. Reprezentare cronologică a diferitelor potenţiale de acţiune cardiace. Corespondenţa cu ECG. De sus în jos, înregistrări intracelulare din: nodulul S—A, fibrele miocardului atrial, nodulul A—V, fasciculul His, fibrele Purkinje, fibrele miocardului ventricular.

— *perioada refractară absolută* durează de la momentul declanşării potenţialului de acţiune şi până când repolarizarea atinge valori cu puţin peste prag (—50 mV, —60 mV). În această perioadă, celula nu poate fi excitată;

— *perioada răspunsului local gradat* urmează imediat perioadei refractare absolute, împreună cu aceasta formând perioada refractară efectivă. Excitanţii aplicaţi în această perioadă pot determina răspunsuri locale gradate, dar nu declanşează potenţialele de acţiune propagate, indiferent de intensitatea lor;

— *perioada refractară relativă* în care, deşi pragul de excitare este crescut, încep să se producă potenţialele de acţiune cu ascensiune lentă şi amplitudine submaximală. Împreună cu primele două faze, perioada refractară relativă constituie perioada refractară totală;

— *perioada supranormală* începe imediat după ce repolarizarea a depăşit valoarea pragului de repaus. În această perioadă, fibra răspunde la stimuli cu intensitate redusă (sub prag) prin potenţiale de acţiune cu ascensiune şi amplitudine submaximale;

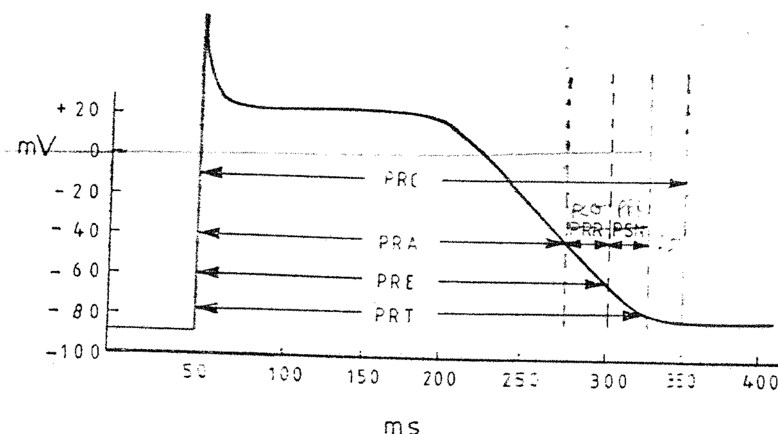


Fig. 123. Modificările excitabilității fibrei miocardice în cursul potențialului de acțiune. Sunt marcate: perioada refractară absolută (PRA), relativă (PRR), efectivă (PRE), totală (PRT), perioada de revenire completă (PRC), perioada supranormală (PSN).

— *perioada de revenire completă* include fazele enumerate, până în momentul în care potențialul de repaus este stabil, iar potențialele de acțiune evoluează normal;

— *perioada de revenire parțială* este un termen utilizat uneori pentru a desemna, în cazul inimii în întregime, intervalul în cursul căruia unele fibre sunt complet excitabile, în timp ce altele rămân încă refractare.

Existența perioadei refractare (descrisă și sub denumirea de „legea inexcitabilității periodice a inimii") are o importanță deosebită pentru activitatea sincițiului funcțional miocardic. Ea explică imposibilitatea tetanizării mușchiului cardiac și favorizează activitatea ritmică a inimii.

e) Extrasistola. Datorită inexcitabilității periodice mușchiul cardiac nu răspunde la numeroși stimuli de origine extranodală (cardiaci sau extracardiaci de natură reflexă). Dacă acești stimuli survin însă în cursul perioadei de excitabilitate normală (diastolică), înaintea stimulului normal de origine nodală, ei pot determina o depolarizare precoce a mușchiului cardiac și o sistolă în afara ritmului normal. Această extrasistolă, prin propria sa perioadă refractară, împiedică răspunsul cardiac la stimulul normal imediat următor. Urmează, datorită acestui fapt, un așa-zis repaus „compensator", după care se produce sistola cardiacă ca răspuns la al doilea stimul normal. Rareori, când extrasistola se plasează exact la jumătatea distanței dintre două depolarizări, repausul compensator nu mai apare (extrasistolă „adevărată"). Extrasistola poate apărea și în inima normală (reflexe abdominale, stimulare cerebrală, exces de alcool, cafea, fumat, anxietate, oboseală excesivă, diferite droguri).

f) „Legea tot sau nimic". Dacă excitanții subliminari determină doar răspunsuri gradate locale, care nu se propagă și nu pot iniția o sistolă, excitanții liminari și supraliminari determină un răspuns maximal (potențialul de acțiune propagat și sistola), ale cărui amplitudine și durată nu depind de intensitatea excitantului.

g) Fenomenul „în scară" (Bowditch). Urmărindu-se amplitudinea sistolei cardiace în funcție de frecvența de stimulare, s-a observat că, pentru aceeași intensitate de stimulare, amplitudinea sistolei crește gradat, odată cu mărirea frecvenței excitantului, până la un plafon maxim care nu poate fi depășit. Fenomenul s-ar explica prin scăderea treptată a K^+ intracelular sau/și acumularea Ca^{2+}, care ar permite formarea unui număr crescut de punți acto-miozinice.

6.2.2. AUTOMATISMUL

Inima își continuă activitatea ritmică contractilă chiar dacă este izolată de orice influențe nervoase și umorale, prin scoaterea sa din organism. Capacitatea celulelor cardiace de a genera spontan impulsuri se numește *automatism*. În condiții normale, această proprietate apare la celulele specializate aparținând sistemului nodal, în care se inițiază ritmul cardiac. Descărcând automat impulsuri ce se propagă în miocard determinând contracția, aceste celule constituie adevărați „*pace-maker*-i" cardiaci, ce se comportă ca un veritabil sistem de aprindere. În condiții fiziologice, *pace-maker*-ul cardiac dominant este reprezentat de celulele nodulului sino-atrial și alte celule atriale (căi internodale, zona prejoncțională a nodulului atrio-ventricular). Având frecvența de descărcare maximă, ele impun ritmul propriu restului inimii (ritm sinusal). Restul celulelor sistemului nodal (nodului atrio-ventricular, fasciculul His, rețeaua Purkinje) reprezintă *pace-maker*-i latenți, intrând în acțiune doar în absența influențelor sinusale. În anumite condiții anormale, și alte celule miocardice, care nu sunt *pace-maker*-i, pot manifesta automatism. Întârzierea repolarizării la un grup de celule poate determina, cu alte celule deja repolarizate, un flux de curent excitator suficient pentru reexcitarea celulelor adiacente. Unele droguri (de exemplu, aconitina) determină postpotențiale oscilante. Aceste depolarizări pot iniția noi potențiale de acțiune.

Originea automatismului cardiac a constituit obiectul unei îndelungate controverse. Teoria neurogenă*, care atribuia automatismul influențelor nervoase extrinseci (neuroni și fibre vegetative), este astăzi definitiv înlăturată de teoria miogenă, care consideră automatismul ca fiind o proprietate intrinsecă a celulelor musculare automate din structura sistemului nodal. Faptul că automatismul apare în absența elementelor nervoase, la embrionul de pasăre și la celulele miocardice în medii de cultură, a stabilit definitiv justețea teoriei miogene.

* Unul dintre principalii susținători ai teoriei neurogene a fost fiziologul român Ion Athanasiu.

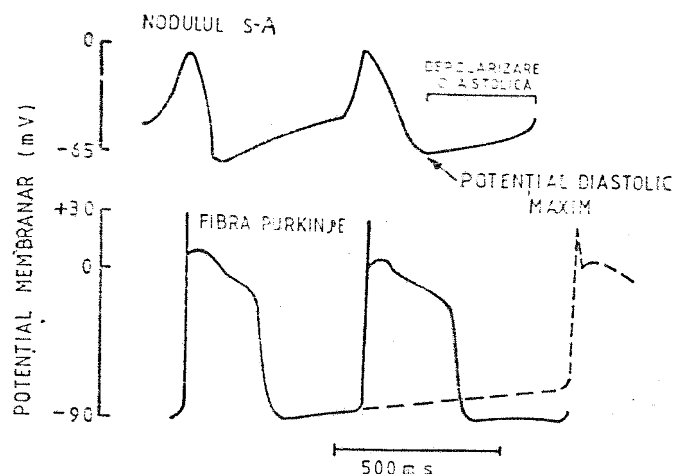


Fig. 124. Potențiale de acțiune în nodulul S-A și fibra Purkinje.

Mecanismul general al automatismului cardiac. Faptul că celulele sistemului nodal descarcă automat impulsuri de contracție se explică prin incapacitatea acestor celule de a menține un potențial membranar de repaus constant. În cursul diastolei, celulele se depolarizează lent și continuu. Când, datorită acestei depolarizări diastolice, se atinge pragul de excitație, începe deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente și se produce potențialul de acțiune, ce se propagă, determinând sistola.

Caracteristicile și mecanismele ionice ale depolarizării diastolice și potențialului de acțiune automat. Depolarizarea diastolică și potențialul de acțiune consecutiv au caracteristici ce diferă în funcție de segmentul sistemului nodal în care sunt generate. Aceste diferențe se datorează fluxurilor ionice specifice celulelor implicate (fig. 124).

a) La nivelul nodulului sino-atrial potențialul de repaus (sau, mai exact, potențialul diastolic maxim) are în general valori reduse, de numai —60 mV, —70 mV. Atingerea acestei valori în cursul repolarizării este urmată, în faza a 4-a a potențialului, de o depolarizare diastolică lentă. Atingerea pragului (—55 mV, —60 mV) determină declanșarea unui potențial de acțiune cu o fază 0 lentă, lipsită de *overshoot*, cu o amplitudine de numai —55 mV, —65 mV. Repolarizarea rapidă și platoul (fazele 1 și 2) nu sunt distincte, depolarizarea inițială fiind urmată de o repolarizare lentă. Durata totală a potențialului de acțiune este redusă la numai 200 ms. Potențialul nu este influențat de TTX, dar este blocat de Mn^{2+}.

Celulele P, în care este generat acest potențial, se caracterizează printr-o permeabilitate crescută la Na^+. Influxul bazal suplimentar al acestui ion determină depolarizarea treptată a membranei, în cursul

diastolei. O a doua caracteristică a acestor celule este existența unei populații de canale ionice de K^+ voltaj-dependente (canalele K_2 sau K_s). Aceste canale sunt activate la sfârșitul repolarizării lente (faza 3) aproape simultan cu canalele de tip K_1, asigurând efluxul de K^+ necesar atingerii depolarizării diastolice maxime. Imediat după ce s-a atins acest moment, canalele K_2 încep să se inactiveze, efluxul de K^+ se reduce treptat și, pe măsura acumulării ionilor de Na^+ pătrunși, are loc depolarizarea diastolică (cu o pantă de 0,1 V/s).

Atingerea pragului în celulele P nu determină o depolarizare rapidă (faza 0). Numărul redus, sau chiar absența canalelor de Na^+ rapide în membrana celulelor din nodulul sino-atrial, face ca depolarizarea (faza 0) să se producă mai ales prin activarea canalelor lente de $Na^+—Ca^{2+}$, ceea ce determină atenuarea semnificativă a pantei ascendente și absența *overshoot*-ului.

b) La nivelul nodulului atrio-ventricular, potențialul de acțiune automat este de tip intermediar, între cel observat în nodulul sino-atrial și cel înregistrat în cursul descărcării fibrelor Purkinje. Potențialul de repaus (diastolic maxim) are valori reduse (—60 mV), durata depolarizării diastolice (faza 4) este prelungită, determinând o frecvență de descărcare redusă, faza de depolarizare (faza 0) este lentă, amplitudinea potențialului este redusă, repolarizarea rapidă (faza 1) nu se observă, iar platoul, deși se schițează, are o durată redusă și se poate termina cu o hiperpolarizare. Potențialul are o durată de cca 200—250 ms. Fluxurile ionice ce determină acest potențial sunt probabil similare cu cele descrise în celulele P, diferențele fiind mai ales de ordin cantitativ.

c) La nivelul celulelor Purkinje, potențialul de acțiune automat este net diferit. Potențialul diastolic maxim atinge valori de —90 mV, iar depolarizarea diastolică este extrem de lentă (0,02 V/s). Prezența canalelor de Na^+ rapide face ca depolarizarea inițială (faza 0) să fie foarte rapidă, iar amplitudinea potențialului să atingă valori de —120 mV, ca în fibra musculară atrială. Existența canalelor de Cl^- voltaj-dependente determină apariția unei repolarizări rapide evidente (faza 1), platoul (faza 2) începând la valori de potențial mai reduse decât în cazul fibrelor ventriculare. Durata potențialului este egală cu cea din miocardul ventricular.

6.2.3. RITMICITATEA (FUNCȚIA CRONOTROPĂ)

Frecvența contracției cardiace depinde de frecvența cu care se produce descărcarea potențialului de acțiune propagat din sistemul nodal. Această frecvență va depinde de panta depolarizării diastolice, adică de viteza cu care celula nodală ajunge de la sfârșitul repolarizării (faza 3) la valoarea de prag a excitației. Cu cât durata acestui interval este mai redusă, cu atât frecvența descărcării automate a potențialului de acțiune este mai mare. Din acest motiv, la nivelul sistemului nodal cardiac, frecvența maximă de descărcare o prezintă nodulul sino-atrial (70—80/min), în timp ce nodulul atrio-ventricular și celulele Purkinje din

fasciculul His și rețeaua Purkinje vor descărca cu frecvențe joase, de 40—60/min și, respectiv, 20—40/min, în funcție de duratele tot mai mari ale depolarizărilor diastolice corespunzătoare. În condiții normale, ritmul cardiac este impus de structura cu cea mai mare frecvență de descărcare, adică de nodulul sino-atrial (ritm sinusal). Restul formațiunilor nu pot impune ritmul propriu țesutului miocardic, întrucât, primind potențialul de acțiune propagat din nodulul sino-atrial, se vor depolariza, declanșând potențiale de acțiune înainte de a ajunge la sfârșitul depolarizării diastolice. În aceste condiții fiziologice, nodulul atrio-ventricular are rolul de a întârzia propagarea impulsului de la atrii la ventricule; fasciculul His și rețeaua Purkinje joacă mai ales rol de conducere, în timp ce nodulul sino-atrial este *pace-maker*-ul fiziologic dominant cardiac. Doar în condiții experimentale sau patologice, când nodulul sino-atrial este distrus sau inactivat, nodulul atrio-ventricular preia comanda frecvenței cardiace (ritm nodal). Când și acesta este scos din funcție, apare ritmul idio-ventricular, generat de fasciculul His și chiar de rețeaua Purkinje. Modelul experimental al ligaturilor lui Stanius pe inima de poikiloterm constituie o bună ilustrare a modului în care caracteristicile funcționale ale etajelor unui sistem nodal pot fi studiate, prin întreruperea succesivă a conexiunilor funcționale intracardiace.

Frecvența de descărcare a *pace-maker*-ului dominant (frecvența cardiacă) poate fi alterată dacă se schimbă durata depolarizării diastolice prin modificarea pragului de excitare, a pantei de depolarizare și a valorii potențialului diastolic maxim.

Stimularea parasimpatică și acetilcolina reduc frecvența cardiacă, prelungind durata depolarizării diastolice și mărind valoarea potențialului diastolic maxim (hiperpolarizarea). Această acțiune se explică prin faptul că receptorii colinergici M (muscarinici) stimulați măresc conductanța membranei pentru K^+. Simultan se produce și o scădere a excitabilității (creșterea pragului de excitație). Efectele sunt localizate în nodulul sino-atrial și atrii.

Stimularea simpaticului crește frecvența cardiacă prin scăderea duratei depolarizării diastolice. Acest efect se explică prin faptul că activarea receptorilor adrenergici de tip beta grăbește inactivarea canalelor de K^+ de tip K_2 și accelerează transportul activ de Na^+—K^+, determinând influxul de K^+.

6.2.4. CONDUCTIBILITATEA (FUNCȚIA DROMOTROPĂ)

Propagarea depolarizării prin structurile cardiace favorizează realizarea contracției miocardice și a funcției de propulsie a sângelui în circuitul vascular. În acest scop, este necesar ca atriile și ventriculele să se contracte într-o secvență bine definită, fapt ce presupune depolarizarea fiecărui compartiment la momentul potrivit (fig. 125).

Potențialul de acțiune cu originea în nodulul sino-atrial se propagă în toate direcțiile prin mușchiul atrial, cu o viteză de 1—1,2 m/s. La nivelul nodulului atrio-ventricular, conducerea este lentă și decrementială, atin-

gând, în funcție de zonă, viteze de 0,02—0,1 m/s, pentru un timp de conducere de 80—120 ms. Datorită scăderii fluxurilor rapide de Na^+, potențialul de acțiune la acest nivel își reduce amplitudinea, panta și velocitatea propagării încetinindu-se până aproape de blocare. Aceste caracteristici justifică de altfel denumirea de marea sinapsă transversală a inimii.

Întârzierea propagării la acest nivel asigură terminarea sistolei atriale, înaintea începerii sistolei ventriculare. În acest mod se asigură umplerea ventriculară completă. În fasciculul His și ramurile sale, fibrele Purkinje asigură viteze mari de conducere (1,2—2 m/s). Potențialul de acțiune invadează aproximativ sincron zona subendocardică ventriculară, unde viteza atinge valori de cca 1 m/s. Propagarea continuă apoi spre epicard, cu o viteză de 0,35—0,40 m/s.

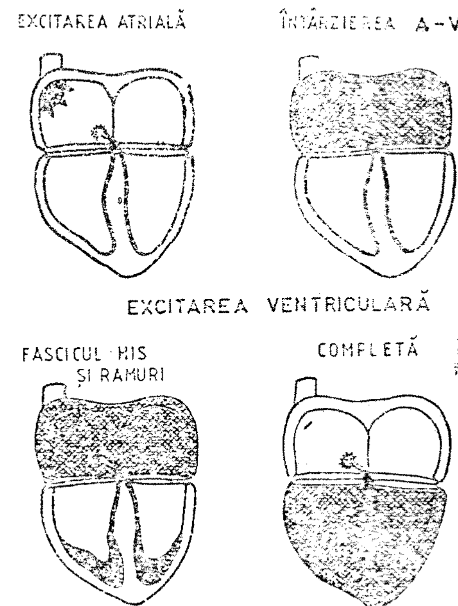


Fig. 125. Conducerea undei de excitație în miocard.

Invazia ventriculelor de către unda de depolarizare are loc într-o secvență bine definită, fiind direcționată în general de la vârf spre bază (favorizând golirea) și cuprinzând epicardul ventriculului drept înaintea celui stâng. Depolarizarea inițială începe pe fața stângă a septului interventricular, spre apex, frontul undei (limita dintre fibrele depolarizate electronegative și cele polarizate electropozitive) fiind dirijat de la stânga spre dreapta și dinapoi înainte. În câteva ms, depolarizarea invadează complet septul și cuprinde fața endocardică a ventriculului drept, lângă apex. În următoarele 5—10 ms, depolarizarea cuprinde rețeaua Purkinje și apar zone subendocardice de mușchi depolarizat, care înconjoară ambele cavități ventriculare, cu excepția zonelor posterioare și superioare. La 10—15 ms, depolarizarea cuprinde și fața epicardică anterioară a ventriculului drept. În același timp, în ventriculul stâng, unda progresează în grosimea peretelui. La cca 20 ms, se produce depolarizarea completă a ventriculului drept și a vârfului inimii, după care urmează depolarizarea completă a peretelui ventricular stâng și, în fine, depolarizarea bazei ventriculare.

6.2.5. CONTRACTILITATEA (FUNCȚIA INOTROPĂ)

Funcție majoră a fibrei miocardice, contractilitatea se realizează cu participarea a trei sisteme intracelulare: sistemul de cuplare a excita-

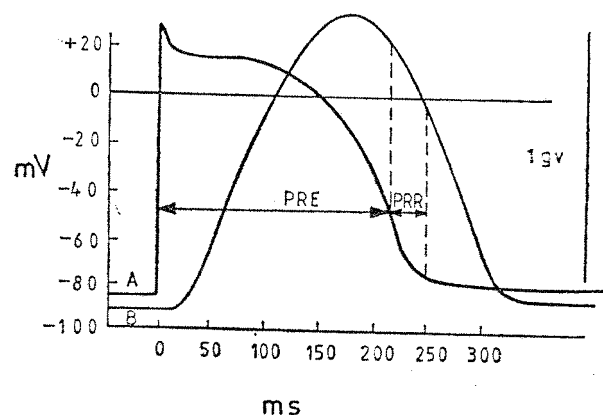


Fig. 126. Reprezentare schematică a relației dintre potențialul de acțiune transmembranar (A) și contracția izometrică (B) într-un fragment de mușchi papilar izolat din cordul de pisică. Vârful de tensiune al contracției izometrice este depășit înaintea perioadei refractare efective (PRE), a membranei fibrei musculare (PRR, perioadă refractară relativă).

ției cu contracția (reticulul sarcoplasmatic și tuburile în „T“), sistemul contractil (miofilamentele) și sistemul energogen (mitocondrial). Având o structură sarcomerică asemănătoare cu cea a mușchilor striați roșii și o organizare sincițială ca în unii mușchi netezi, fibrele miocardice își dezvoltă activitatea contractilă prin mecanisme asemănătoare, dar cu particularități funcționale specifice (fig. 126).

Cuplarea excitație-contracție (E—C). Ca și în restul sistemului muscular, ionul de calciu reprezintă veriga de legătură între depolarizarea membranară și contracție. Creșterea concentrației Ca^{2+} liber intracelular peste 10^{-7} M (concentrația de repaus), până în jur de 10^{-5} M, activează mecanismul contractil glisant. Ca și în mușchiul scheletic, depolarizarea sarcolemei, propagată prin membrana tuburilor în „T“ până la nivelul zonei de continuitate cu cisternele reticulului endoplasmatic, determină descărcarea în citoplasmă a ionilor de Ca^{2+} stocați la acest nivel. În mușchiul cardiac, acest mecanism asigură doar cca 70% din calciul necesar contracției. Spre deosebire de mușchiul scheletic, o parte importantă a calciului necesar cuplării (30%) pătrunde în citoplasmă în perioada platoului potențialului de acțiune, prin canalele specifice (fig. 127). Se presupune că cel puțin o fracțiune a acestui influx sarcolemal, saturând zonele de fixare din tuburile longitudinale ale reticulului sarcoplasmatic, ar determina eliberarea calciului din aceste zone de legare, contribuind și în acest mod la atingerea concentrației de declanșare a contracției.

Relaxarea mușchiului cardiac se realizează printr-un mecanism invers, prin scăderea concentrației Ca^{2+} liber sub 10^{-7} M. În momentul în-

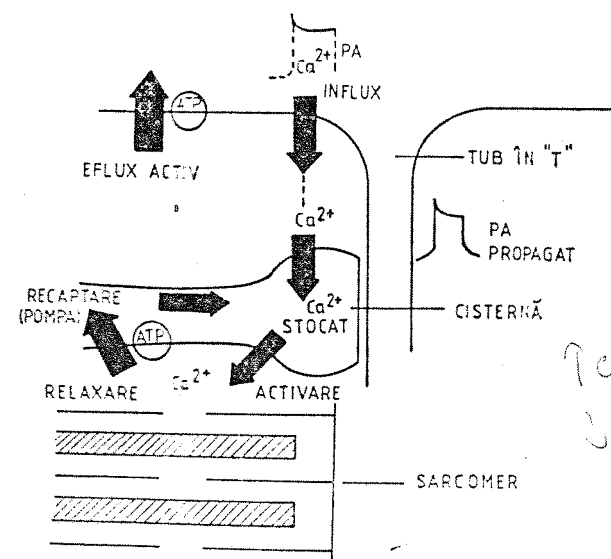
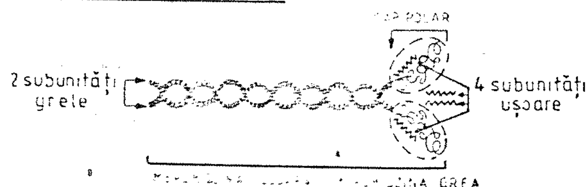


Fig. 127. Ciclul celular al calciului în cursul contracției. Cuplarea excitației cu contracția. PA, potențial de acțiune.

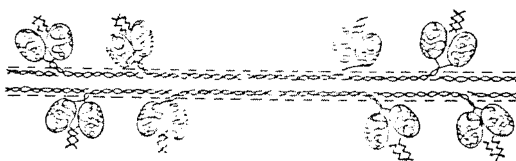
cetării potențialului de acțiune și a influxului de Ca^{2+}, ionul este recaptat în cisterne, sub acțiunea unui sistem de transport activ (pompă de calciu — ATPază Ca^{2+}-dependentă). O altă parte este captată în tubii longitudinali, iar restul este pompat activ prin sarcolemă, spre exterior. Există și transferuri de calciu între zonele de fixare (tubii longitudinali) și zonele de stocare (cisterne).

Sistemul contractil al fibrei miocardice nu diferă de cel descris în cazul mușchiului striat scheletic. Și în miocard, sarcomerele conțin miofilamente groase de miozină și subțiri de actină. Dimerii de miozină, formați din aceleași subunități, prezintă aceeași configurație, în „crosă de golf“, cu un cap polar și o articulație moleculară „în balama“. Acești dimeri se polimerizează în „fascie romană“, dând aspectul caracteristic al miofilamentului gros, cu capete polare proeminând în spirală la suprafața miofilamentului, în vederea formării punților transversale. Subunitățile de actină G (globulară) se asociază și ele într-o dublă spirală, formând actina F (fibrilară), care reprezintă filamentul subțire. Actina se asociază, ca și în mușchiul striat, cu două proteine reglatoare: tropomiozina și troponina (fig. 128 *A*, *B*, *C*, *D*). Tropomiozina este formată din două lanțuri polipeptidice, răsucite helicoidal, și se așează la nivelul fiecărei semiture de spiră a actinei F, în șanțul dintre cele două filamente. La limita dintre două semiture ale helixului de actină F, la extremitățile libere ale filamentelor de tropomiozină, se așează troponina sau,

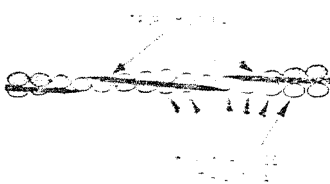
A. MOLECULA DE MIOZINĂ



B. MIOFILAMENTUL GROS



C. FILAMENTUL DE ACTINĂ ÎN RELAȚIE CU TROPOMIOZINA



D. PLASAREA COMPLEXULUI TROPONINIC PE FILAMENTUL DE G-ACTINĂ

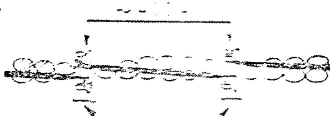


Fig. 128. Reprezentarea schematică a structurii moleculare a miofilamentelor groase (A, B) și subțiri (C, D).

mai exact, complexul troponinic, format din cele trei subunități descrise în cazul mușchiului striat scheletic. Troponina T leagă complexul de tropomiozină. Troponina I se fixează pe actină, blocând locusul de fixare al miozinei și inhibând astfel formarea complexului acto-miozinic. Troponina

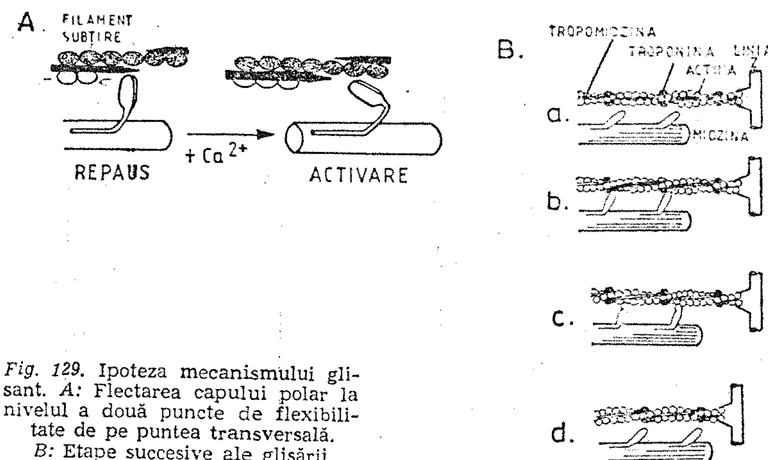


Fig. 129. Ipoteza mecanismului glisant. *A:* Flectarea capului polar la nivelul a două puncte de flexibilitate de pe puntea transversală. *B:* Etape succesive ale glisării.

C, având afinitate pentru Ca^{2+}, modulează configurația spațială a întregului complex și, în primul rând, afinitatea troponinei I pentru actină.

Etapele succesive ale mecanismului molecular al contracției în fibra miocardică sunt aceleași ca în cazul mușchiului striat scheletic. Creșterea bruscă a concentrației Ca^{2+} liber din citoplasmă determină formarea punților transversale acto-miozinice. Ca^{2+} se fixează pe troponina C și, scăzând afinitatea troponinei I pentru actină, permite fixarea capului polar al miozinei pe locusul de pe actina F (fig. 129 *A*, *B*). Prin activarea ATPazei miozinice se modifică încărcarea capului polar care, atras de corpul filamentului de miozină, determină flexia punții transversale spre interiorul discului întunecat. Actina, antrenată în această mișcare, alunecă spre mijlocul sarcomerului, care astfel se scurtează (mecanism glisant).

Imediat, datorită hidrolizei ATP, puntea transversală se desface și revine în poziție perpendiculară pe direcția filamentului de miozină, refăcând o nouă legătură cu locusul următor de pe actină. Prin succesiunea repetată a acestor fenomene, pentru numeroase punți transversale, la nivelul tuturor sarcomerelor, se produce alunecarea filamentelor subțiri în interiorul discurilor întunecate și contracția întregii fibre musculare. Procesul încetează și relaxarea se produce în momentul în care concentrația calciului liber din sarcoplasmă scade la nivelul de repaus, sub acțiunea mecanismelor descrise mai sus.

Sistemul energogen miocardic. Sursa principală de energie în cursul activității cardiace este reprezentată de ATP. La nivelul mușchiului cardiac, refacerea ATP utilizat pe seama creatinfosfatului și a glicolizei anaerobe are o importanță redusă, datorită absenței enzimelor necesare. Sursa principală a ATP rămâne fosforilarea oxidativă mitocondrială, cuplată cu lanțul respirator (fig. 130). În acest proces, atomii de hidrogen pierd

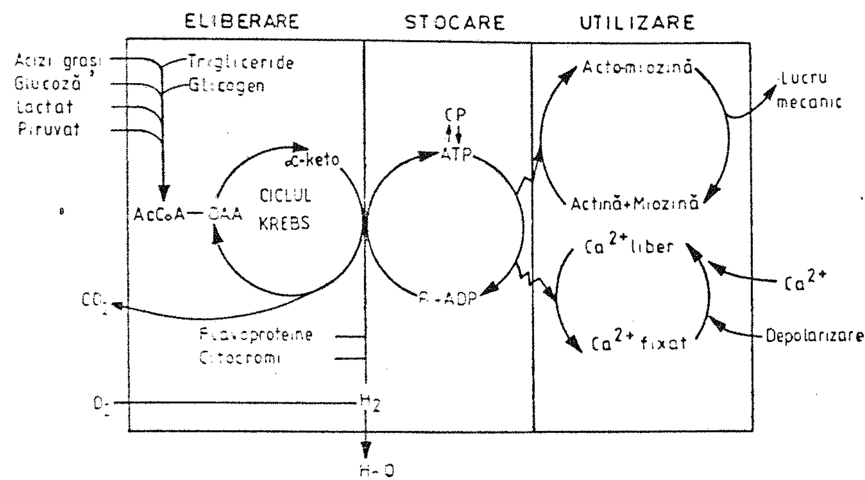


Fig. 130. Energetica mușchiului cardiac. AcCoA, acetil coenzima A. OAA, oxaloacetat. α-keto, α-ketoglutarat.

electroni, transformându-se în protoni (H^+). Electronii transferați atomilor de oxigen determină activarea lor (O^{2-}), în final rezultând apă metabolică. La rândul lor, atomii de hidrogen provin din ciclul Krebs, în care substratul oxidat al CO_2, H_2O și energie este acetil coenzima A. În fibra musculară cardiacă, sursa majoră de AcCoA (preferențială) este reprezentată de acizii grași liberi (AGL). În mod secundar, miocardul poate utiliza și acidul lactic și glucoza din sânge, dar acest mecanism intervine doar în cazul insuficienței căii majore.

AGL captați în fibra cardiacă prin difuziune, sunt activați în citoplasmă prin cuplare cu CoA. Acil CoA rezultată este transferată în mitocondrii, printr-un sistem de transport ce implică carnitina și două transferaze. La nivelul mitocondrial, prin beta-oxidare, acil CoA trece în AcCoA, utilizată în ciclul Krebs. Glucoza și acidul lactic, transformate în acid piruvic, pot, sub acțiunea unei piruvat dehidrogenaze, să formeze acetil CoA. Enzima este însă continuu inhibată de excesul de AcCoA provenit din beta-oxidarea acizilor grași liberi (AGL).

Intensitatea reacțiilor metabolice intracelulare la nivelul celulei miocardice este permanent controlată de raportul ATP/ADP. Excesul de ADP stimulează glicoliza, activând fosfofructokinaza, stimulează ciclul Krebs la nivel de izocitrat dehidrogenază și, in fine, activează fosforilarea oxidativă. Excesul de ATP acționează frenator. Un alt factor de control metabolic ar fi aportul de oxigen. Insuficiența aportului de O_2 determină scăderea cantității de ATP și un exces de adenozină (catabolit purinic), care inhibă acil CoA sintetaza. În acest mod scade utilizarea AGL

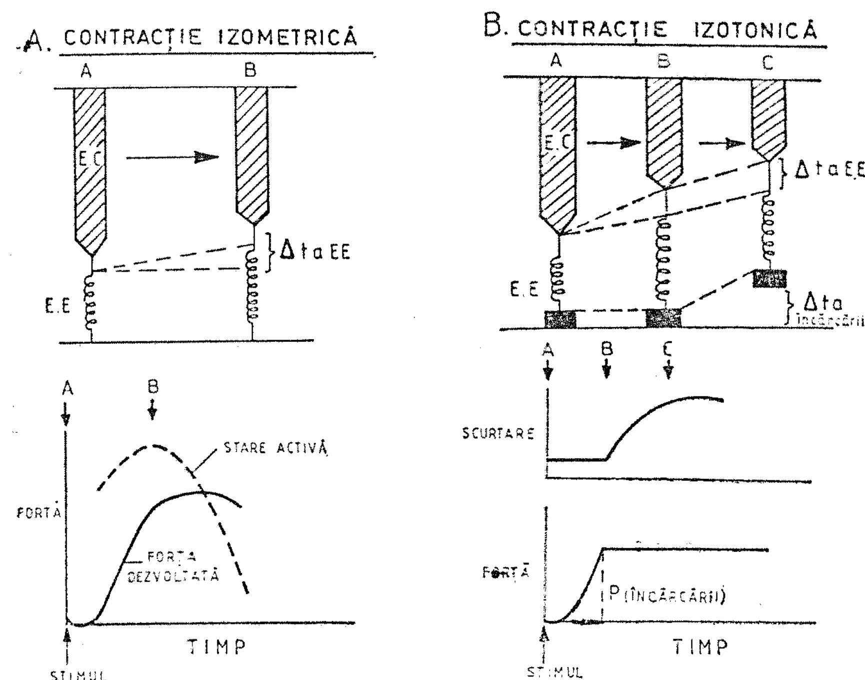


Fig. 131. Secvența fenomenelor mecanice în cursul contracției. *A:* În contracția izometrică, diferența dintre curba stării active și cea a forței dezvoltate se datorează punerii în tensiune a elementului elastic (E.E). *B:* În contracția izotonică, scurtarea începe după ce s-a dezvoltat forța necesară punerii în tensiune a elementului elastic (E.E) de către elementul contractil (E.C). Δt, diferența între cele două poziții. P, lucrul mecanic rezultat.

și se produce un efect inotrop negativ protector. Contractilitatea este redusă pentru a se adapta oxigenării locale, evitându-se astfel necroza celulară.

6.2.5.1. Caracteristicile contracției mușchiului cardiac

Ca și în cazul mușchiului scheletic, contracția miocardică se caracterizează prin forță (tensiunea dezvoltată) și velocitate (viteza de scurtare). Dacă în fibra miocardică izolată forța și velocitatea depind exclusiv de mecanismele intrinseci moleculare ale contracției, în mușchiul cardiac luat în întregime prezența elementelor conjunctive elastice, precum și restul particularităților structural-funcționale ale organului condiționează desfășurarea contracției (fig. 131).

a) **„Starea activă".** În condiții constante, stimulii supraliminari determină întotdeauna același grad de interacțiune între moleculele de

actină și miozină, care încetează să mai fie liber extensibile, fie că dezvoltă o tensiune, fie că determină scurtarea sarcomerului. Această interacțiune, caracteristică elementelor contractile moleculare din interiorul fibrelor miocardice, a fost descrisă sub denumirea de *„stare activă"* (Hill, 1939). Starea activă, ca și în cazul mușchiului striat, reflectă capacitatea intrinsecă de contracție a mușchiului cardiac, independent de manifestările externe ale contracției (lucru mecanic, scurtare, întinderea elementelor elastice). Intensitatea și durata stării active sunt direct proporționale cu numărul legăturilor transversale și, respectiv, durata menținerii lor. Cei doi parametri reflectă, prin urmare, evoluția în timp a eliberării calciului în citoplasmă, a fixării sale pe troponina C și a recaptării sale în depozite. În mușchiul scheletic, intensitatea stării active este întotdeauna maximă, stimularea determinând creșteri enorme ale concentrației calciului liber, care duc la formarea unui număr maxim posibil de punți transversale. În mușchiul cardiac, stimularea determină creșteri limitate ale concentrației calciului. Acest fapt permite creșteri sau scăderi ale intensității *„stării active"*, în diferite condiții (efecte inotrop-pozitive, respectiv, inotrop-negative). Și în ceea ce privește durata *„stării active"* apar diferențe între mușchiul scheletic și cel cardiac. În mușchiul cardiac, durata este mult mai mare decât în cel scheletic, favorizând dezvoltarea unei forțe mai mari.

b) **Parametrii contracției în fibra musculară izolată.** Forța și velocitatea contracției fibrei miocardice depind de gradul și viteza de scurtare a sarcomerului. Acestea depind, la rândul lor, de lungimea inițială a sarcomerului (gradul de întrepătrundere a filamentelor subțiri cu cele groase, de care depinde numărul maxim de punți transversale ce se pot forma în momentul respectiv) și de capacitatea contractilă a fibrei sau „starea inotropă" (viteza și intensitatea cuplării excitație-contracție, viteza de interacțiune actină-miozină, capacitatea de utilizare a ATP). Între acești parametri se stabilesc o serie de relații, importante pentru înțelegerea caracteristicilor contracției cardiace.

Relația forță-velocitate: la aceeași lungime inițială a sarcomerului, forța și velocitatea sunt invers proporționale. Velocitatea contracției este maximă la încărcare nulă și scade pe măsură ce încărcarea crește. Cu cât forța dezvoltată este mai mare, cu atât viteza de contracție se reduce (fig. 132 *A*, *B*, *C*). Velocitatea poate fi crescută în prezența unor factori externi inotrop-pozitivi. De exemplu, adrenalina, calciul, digitala, glicozidele cardiace, accelerând influxul de calciu, măresc velocitatea contracției miocardice.

Relația forță-lungimea inițială a sarcomerului: lungimea inițială a sarcomerului condiționează numărul maxim de punți transversale actomiozinice ce se pot forma și, în consecință, forța dezvoltată. Miofilamentul de miozină are o lungime totală de cca 1,5 μm. Din această lungime, porțiunea centrală corespunzând benzii H (0,2 μm) nu prezintă, spre deosebire de rest, legături transversale. Numărul maxim de legături transversale se poate forma, prin urmare, atunci când filamentele de actină (1 μm) pătrund printre filamentele de miozină, până la limita benzii H. În aceste condiții, lungimea sarcomerului va fi egală cu suma lungimii

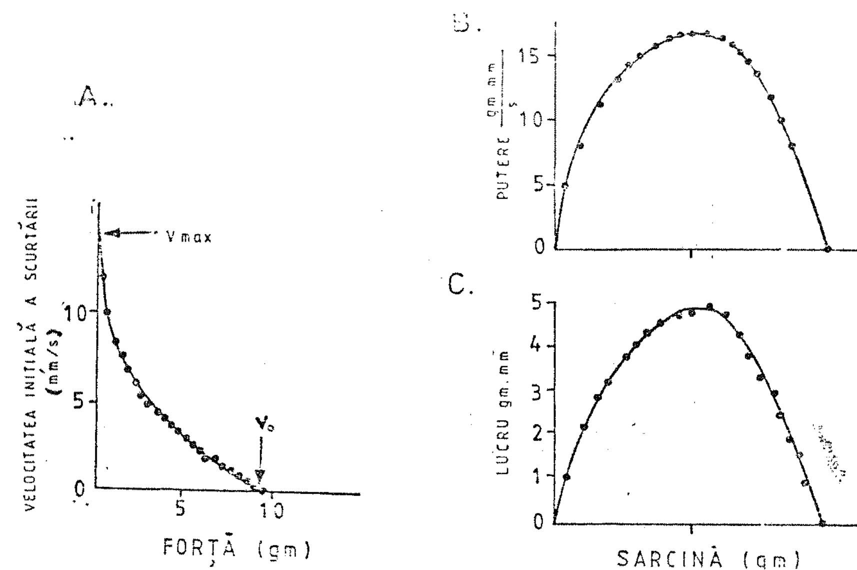


Fig. 132. A: Relația forță— velocitate în mușchiul papilar de pisică, V_{max}, viteza maximă. V_0, viteza minimă. *B:* Relația puterii dezvoltate (forță × velocitatea contracției) cu încărcarea. *C:* Relația lucru mecanic dezvoltat (forța sau încărcarea × deplasarea) și sarcină.

a două filamente de actină opuse, plus lungimea corespunzătoare benzii H (0,2 μm). La această lungime de 2,2 μm se realizează totalitatea legăturilor transversale posibile, iar forța contracției sarcomerului este maximă (fig. 133 *A*, *B*).

La lungimi mai mari (până la 2,5 μm), forța contractilă scade proporțional cu numărul de punți transversale. La lungimi mai mici (până la 1,5 μm), filamentul de actină ajunge în jumătatea opusă a miofilamentului de miozină și realizează un număr suplimentar de legături transversale. Aceste legături acționează însă în sens opus celor inițiale, așa că, în final, forța de contracție se reduce.

Faptul că forța de contracție crește proporțional cu lungimea inițială a sarcomerului reprezintă baza ultrastructurală a legii fundamentale a inimii — legea Franck-Starling. Conform acestei legi, forța musculară a inimii crește proporțional cu distensia mușchiului cardiac sub acțiunea încărcării presistolice cu sânge. În acest mod, inima devine capabilă să asigure permanent evacuarea ventriculară, adaptându-se în limite fiziologice la creșterea întoarcerii venoase sau la creșterea rezistenței arteriale.

Relația velocitate-lungime: velocitatea contracției fibrei musculare se apreciază prin viteza maximă de scurtare (la sarcina 0) și prin timpul de atingere a acestei viteze maxime. Viteza maximă de scurtare, care

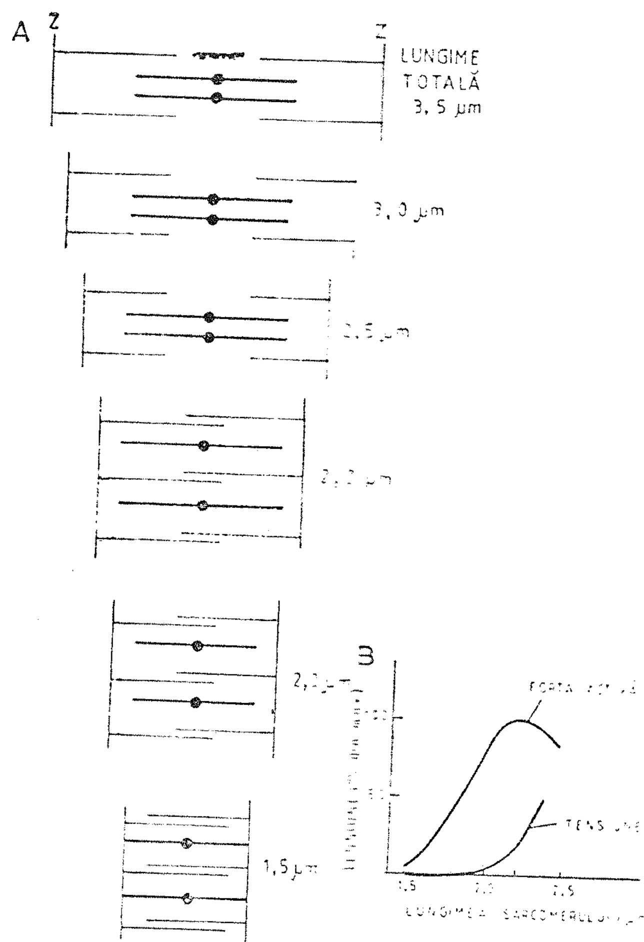


Fig. 133. Relația forță—lungimea sarcomerului. *A:* Poziția relativă a filamentelor de actină și miozină la diferite lungimi ale sarcomerului. *B:* Curba relației forță—lungime inițială a sarcomerului.

poate fi atinsă în cursul unei contracții (la sarcină 0 sau constantă), depinde de lungimea inițială a sarcomerului, în limitele 1,6—2,0 μm (fig. 134). Viteza cu care se atinge însă această velocitate maximă nu depinde de lungimea inițială a sarcomerului, ci de lungimea instantanee, în fiecare moment al scurtării, și de caracteristicile stării active a fibrei miocardice.

c) **Parametrii contracției miocardului în întregime.** Ca și în mușchiul striat scheletic, în mușchiul cardiac contracția se realizează cu participarea a trei componente (fig. 135 *A, B*):

1. elementul contractil (fibra miocardică), care în timpul activării se scurtează, dezvoltând forță, iar în condiții de repaus este extensibil;

2. elementul elastic în serie, care este întins pasiv prin scurtarea componentei contractile sau prin întinderea mușchiului;

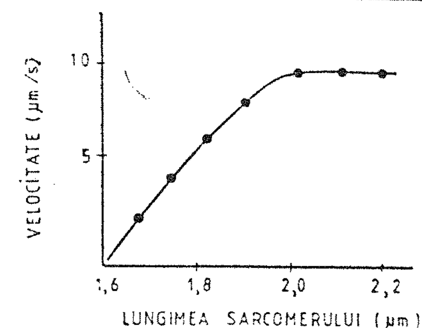


Fig. 134. Relația velocitate—lungimea sarcomerului.

3. elementul elastic în paralel, care menține lungimea de repaus a elementului contractil și contribuie la menținerea tensiunii de repaus (diastolice) a peretelui muscular cardiac. Acest element nu joacă un rol important în contracție (vezi fig. 135 *A, B*).

Cu participarea acestor componente, contracția mușchiului cardiac se desfășoară astfel: în momentul stimulării, prin mecanismele cuplării excitației cu contracția, este indusă starea activă a elementului contractil (vezi și mai sus). Ca urmare, acesta devine capabil să se scurteze și să dezvolte forță. Într-un prim moment, forța se exercită asupra elementului elastic în serie. Scurtarea mușchiului și dezvoltarea forței mecanice apar cu o oarecare latență și evoluează în timp, în funcție nu numai de forța contractilă a fibrei musculare și de durata stării active, ci și de proprietățile componentei elastice. În contracția izometrică,

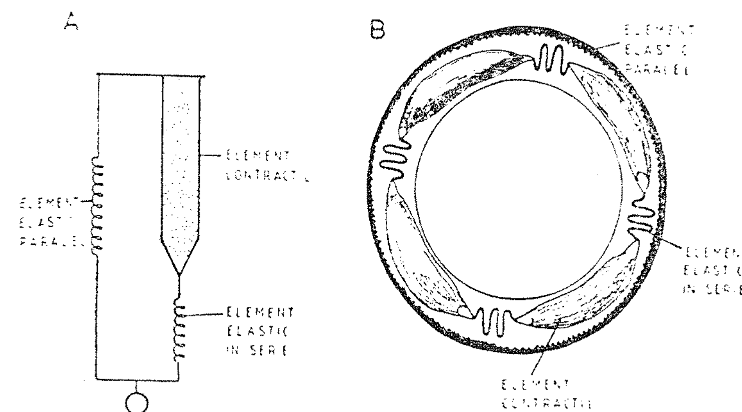
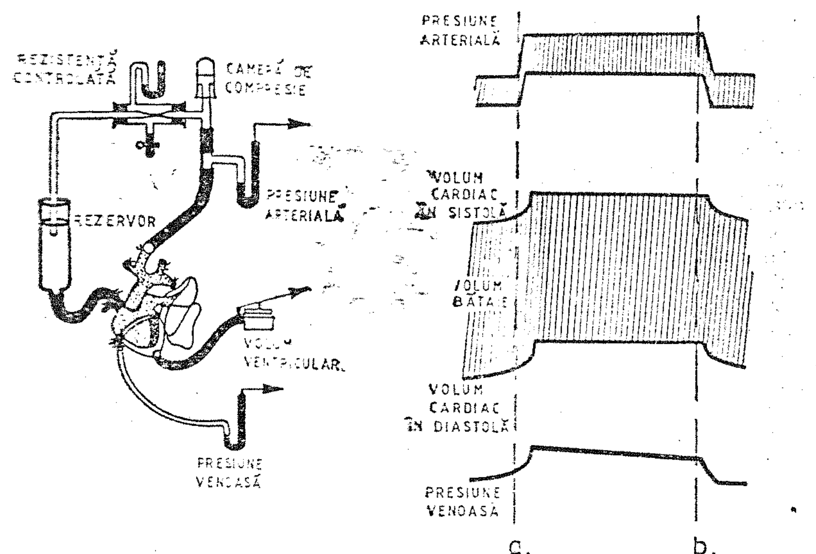


Fig. 135. Modelul Hill pentru mușchiul striat scheletic (A) și pentru cel cardiac (B).



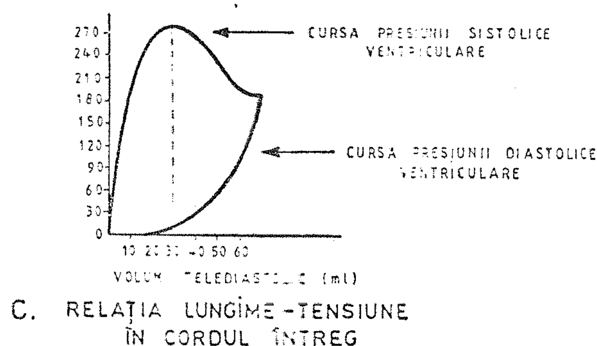


Fig. 136. Legea fundamentală a inimii (Franck-Starling).

forța se dezvoltă abia când scurtarea elementului contractil a întins elementul elastic, iar, în contracția izotonică, scurtarea întregului mușchi începe abia după ce scurtarea elementului contractil a întins elementul elastic până la atingerea unei tensiuni egale cu încărcarea. Ținând cont

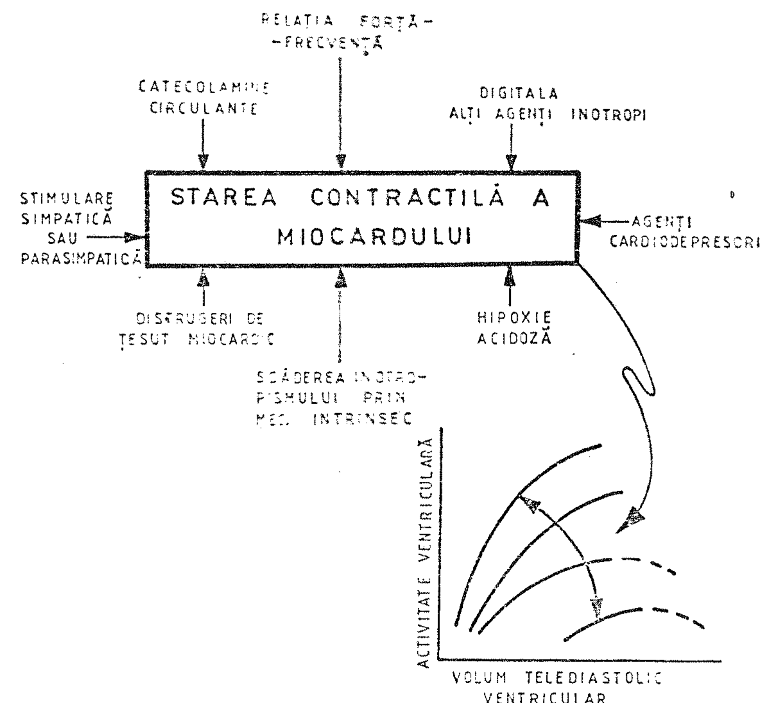


Fig. 137. Efectele unor factori ce afectează contractilitatea asupra curbei Franck-Starling.

de aceste diferențe, relațiile forță-velocitate-lungime, descrise în cazul fibrei miocardice, se păstrează și la mușchiul cardiac integral.

În cazul mușchiului ventricular intact, forța dezvoltată devine analogă cu presiunea, velocitatea corespunde vitezei de creștere a presiunii sau de evacuare a ventriculului, iar lungimea devine analogă cu volumul sau cu modificarea de volum (debitul bătaie). În aceste condiții se pot descrie relații similare celor de mai sus, și anume:

— *relația presiune-velocitate*, conform căreia, cu cât presiunea de evacuare (sarcina) este mai mare, cu atât viteza de evacuare a ventriculului este mai scăzută;

— *relația presiune-volum* (fig. 136, *A*, *B*, *C*), conform căreia, cu cât volumul ventricular inițial este mai mare (încărcare diastolică), cu atât forța dezvoltată va fi mai mare (presiunea intraventriculară izometrică va fi maximă). Din această relație rezultă că volumul bătaie ventricular (debit sistolic), la orice presiune aortică, depinde direct de gradul de umplere diastolică a inimii (legea fundamentală a inimii, Franck-Starling);

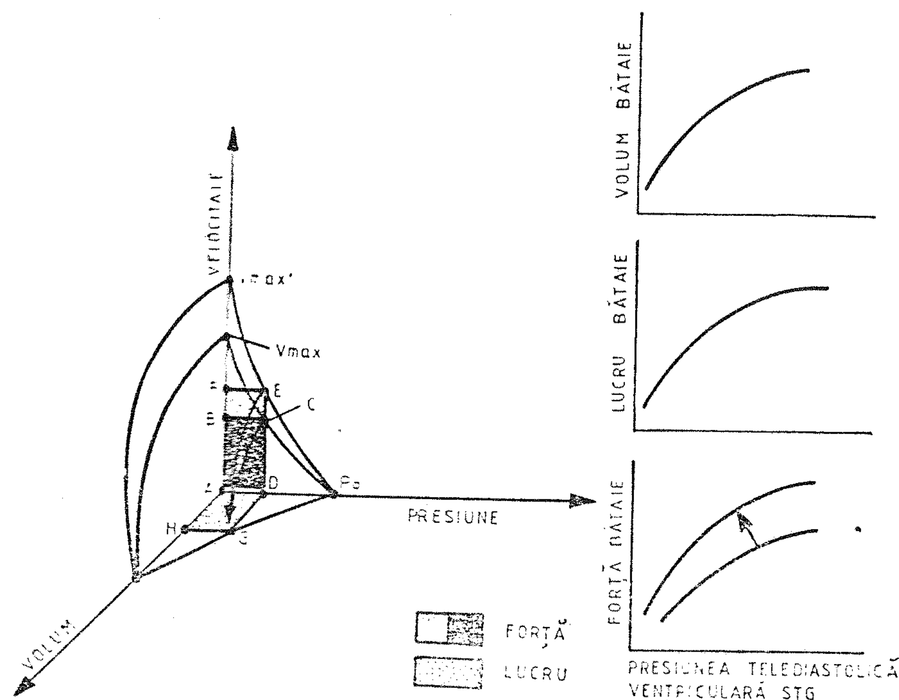


Fig. 138. Efectele creșterii frecvenței cardiace asupra relațiilor forță—velocitate—lungime, funcție de presiunea telediastolică. V_{max} (forța de contracție) este crescută fără modificarea presiunii de ejecție (P_o). Forța crește fără modificarea lucrului mecanic (V_{max}).

— *relația volum-velocitate*, conform căreia, cu cât volumul de sânge intraventricular scade, cu atât crește viteza de atingere a presiunii izometrice maxime și a evacuării ventriculare.

Existența acestor relații și acțiunea lor concomitentă au importante consecințe funcționale. Reprezentând tridimensional relațiile de mai sus, se pot înțelege mai ușor consecințele unor modificări funcționale asupra parametrilor activității cardiace, cum ar fi volumul bătaie (volumul sângelui evacuat în sistolă), forța sistolică (produsul presiune×velocitate) și lucrul mecanic *per* bătaie (presiune×volum bătaie).

Creșterea presiunii intraventriculare la sfârșitul diastolei (prin creșterea volumului de sânge conținut) determină creșterea volumului bătaie, a forței și a lucrului mecanic sistolic (vezi și legea inimii, mai sus).

Creșterea contractilității (a stării active) sub acțiunea unor factori inotrop-pozitivi (de exemplu, noradrenalină) determină creșteri ale velo-

cității și presiunii izometrice maxime dezvoltate și duce la creșteri ale forței lucrului mecanic și vitezei de ejecție sistolică (fig. 137).

Creșterea frecvenței cardiace, ducând doar la creșterea velocității contracției ventriculare, determină creșterea forței de contracție fără modificări ale lucrului mecanic și ale debitului sistolic (fig. 138).

Creșterea presiunii arteriale (a sarcinii), având drept consecință scăderea vitezei inițiale de scurtare și reducerea acestei scurtări, determină scăderea volumului bătaie (mărind volumul de sânge rezidual postsistolic), în timp ce lucrul mecanic și forța sistolică cresc.

6.2.6. TONICITATEA (FUNCȚIA TONOTROPĂ)

Este proprietatea mușchiului cardiac de a păstra o anumită tensiune a pereților musculari și în timpul diastolei. Persistă și după denervarea sau scoaterea din organism. Lungimea sarcomerelor în diastolă este în general mai mică decât lungimea optimă de contracție (2,2 μm). La realizarea tonusului cardiac participă două componente: o componentă intrinsecă, reprezentată de tensiunea elementelor contractile și elastice, și o componentă extrinsecă, reprezentată de influențele nervoase vegetative, în special de tonusul simpatic. În simpaticotonii, tonusul cardiac diastolic crește. Denervarea reduce o parte din tonusul cardiac fără a-l aboli. Starea de tensiune a pereților cardiaci în timpul diastolei condiționează forța de contracție sistolică, conform legii inimii descrise de Franck și Starling (vezi mai sus).

6.3. MANIFESTĂRILE ACTIVITĂȚII CARDIACE

Activitatea cardiacă se exteriorizează printr-o serie de fenomene de natură mecanică, acustică, volumetrică, electrică.

6.3.1. FENOMENELE MECANICE — REVOLUȚIA CARDIACĂ

Rolul de pompă al inimii se realizează datorită unor variații presionale ritmice din interiorul sistemului tetracameral cardiac. Aceste variații presionale sunt consecința unor contracții (sistole) și relaxări (diastole), a căror succesiune ciclică formează *revoluția cardiacă*.

Etapele și fenomenele revoluției cardiace au fost descrise pentru prima oară în 1628, de către Harvey, prin observarea directă a activității inimii, la diferite specii. Etapa modernă, de măsurare a diferiților parametri ce variază în timpul unui ciclu de activitate cardiacă, a început la sfârșitul secolului trecut, ca urmare a introducerii cateterismului cardiac de către Chauveau și Marey, care au măsurat prima oară, pe inima de cal, presiunile intracavitare și din arterele mari.

Metodologia de explorare a evenimentelor ciclului cardiac este foarte variată:

a) Metodele sângerânde (directe) sunt reprezentate de cateterismul cardiac. Acesta constă în măsurarea directă a variației presiunilor intra-

cavitare în cursul revoluției cardiace, cu ajutorul unor sonde (catetere), introduse în inimă pe calea vaselor periferice. Cateterismul inimii drepte se realizează introducând sonda prin vena jugulară sau femurală. Cateterismul inimii stângi presupune introducerea (mai dificilă) a sondei prin artera radială.

b) *Metodele nesângerânde (indirecte)* aduc informații cu privire la revoluția cardiacă, prin înregistrarea unor manifestări externe. Din această categorie fac parte: *apexograma* (înregistrarea „pulsului cardiac" generat la nivelul vârfului inimii, prin contactul variabil al acestuia cu peretele toracic, utilizând traductori mecano-electrici); *flebograma* (înregistrarea variațiilor de volum venos în golful jugularei — consecință directă a variațiilor de presiune în atriul drept); *sfigmograma* (înregistrarea pulsului arterial — consecință a evacuării ventriculare) etc.

c) *Alte metode* — în studiul revoluției cardiace s-au utilizat și alte metode, cum ar fi: determinarea debitului cardiac (pe baza principiilor Fick și Stewart); *electrocardiograma* (înregistrarea variațiilor de potențial ale mușchiului cardiac în cursul revoluției cardiace); determinarea variației volumului cardiac; *fonocardiograma* (înregistrarea zgomotelor cardiace); *cineradiografia cardiacă* cu substanțe de contrast; *ultrasonocardiometria* (echocardiografia) etc.

Interpretarea în funcție de timp a înregistrărilor obținute simultan prin aceste tehnici, *metoda poligrafică* (fig. 139), permite o descriere detaliată a evenimentelor revoluției cardiace în succesiunea lor.

Revoluția cardiacă fiziologică. Având o durată de cca 0,8 s pentru o frecvență de 70 bătăi/minut, revoluția cardiacă începe cu sistola atrială, ce are o durată de 0,10—0,15 s. După această perioadă de contracție, mușchiul atrial rămâne relaxat (diastola atrială) până la începerea unei noi revoluții (cca 0,7 s). Imediat după terminarea sistolei atriale începe sistola ventriculară (0,27—0,30 s), care asigură pomparea sângelui în sistemul arterial. După terminarea sistolei, ventriculul intră în rela-

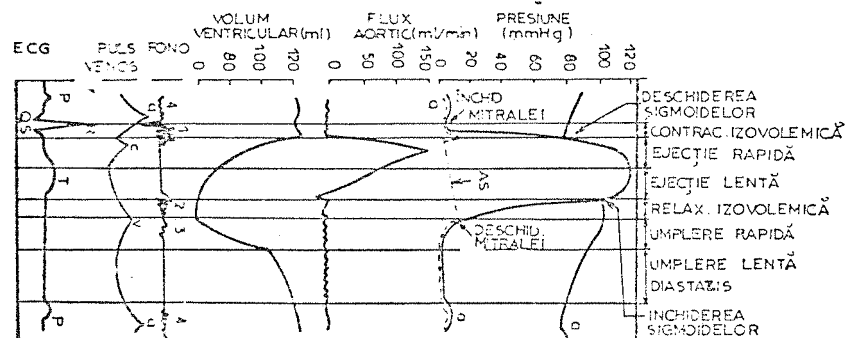
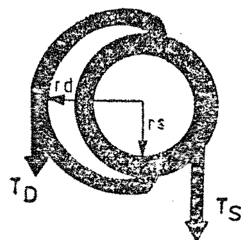


Fig. 139. Manifestările revoluției cardiace. A_s, atriu stâng.

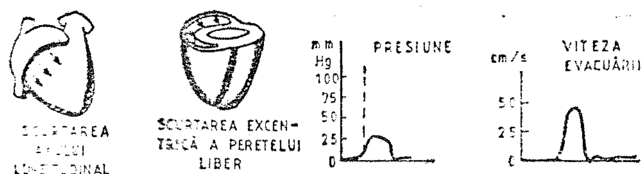
xare (diastolă ventriculară) pentru un interval de aproximativ 0,5 s, până la următoarea sistolă ventriculară. Imediat după terminarea sistolei ventriculare, atât atriile, cât și ventriculele se află în diastolă. Această perioadă de relaxare a întregului mușchi cardiac, care durează până la următoarea sistolă atrială, poartă denumirea de diastolă generală și are o durată de aproximativ 0,4 s pentru o frecvență cardiacă de 70 bătăi/minut. Prin urmare, în cursul revoluției cardiace se succedă: sistola atrială, sistola ventriculară și diastola generală, după care ciclul se reia.

1. *Sistola atrială.* La sfârșitul diastolei generale, orificiul atrio-ventricular este deschis. Ambele cavități sunt umplute cu sânge, presiunile fiind sensibil egale, valoarea de referință fiind cea a presiunii barometrice la nivelul auriculului drept, cu manometrul menținut la jumătatea grosimii toracelui (pentru subiectul în clinostatism). Cum capacitatea atrială este ceva mai mare decât cea ventriculară (140 ml în atriul stâng față de 120 ml în ventriculul stâng pe cordul post-mortem), cantitatea de sânge aflată în atrii este suficientă pentru a asigura umplerea ventriculară completă. Autoexcitarea automată a nodulului sino-atrial generează unda de depolarizare, ce se propagă prin mușchiul atrial și care pe electrocardiogramă (ECG) generează unda P. Depolarizarea atrială determină, cu o latență de câteva sutimi de secundă, contracția mușchiului atrial. Datorită contracției, presiunea din atrii crește timp de 0,1 s cu câțiva mm coloană de mercur (unda *a* pe auriculograma presiunii intracavitare atriale). Sângele din atrii este presat în ventricule, unde determină, de asemenea, o ușoară creștere a presiunii (unda *a* pe ventriculograma presiunii intracavitare ventriculare), cele două cavități comunicând larg. Sistola atrială determină umplerea completă a ventriculului, contribuind cu aproximativ 30% din volumul diastolic final ventricular. Restul de 70% din acest volum curge pasiv din atrii în ventricule în timpul diastolei generale (vezi și mai jos). Creșterile presionale din atrii, care sunt reflectate și în ventricule, sunt de aproximativ 6—8 mmHg pentru inima stângă și 4—7 mmHg pentru inima dreaptă. Creșterea presiunii din atrii se exercită nu numai în sens anterograd, spre ventricule, ci și în sens retrograd, spre venele afluente (cave și pulmonare), reprezentând un obstacol ce se opune curgerii libere a sângelui din vene în atrii. Afluxul venos se reduce și sângele se acumulează în venele mari, determinând distensia acestora (unda *a* pe flebograma înregistrată la nivelul golfului jugularei). La sfârșitul sistolei atriale, mușchiul atrial se relaxează și presiunea intraatrială scade, unda *a* luând un curs descendent. În acest moment presiunea intraatrială tinde să se reducă sub valorile presiunii intraventriculare. Ca urmare, sângele ventricular începe să se întoarcă spre atrii, determinând așa-zisa închidere „precoce" a valvulei atrio-ventriculare, care precedă cu foarte puțin sistola și chiar depolarizarea ventriculară (complexul QRS de pe ECG). În timpul sistolei atriale, valvulele atrio-ventriculare sunt deschise, dar cupele lor nu sunt împinse total spre peretele ventricular, ci plutesc într-o poziție intermediară. Această poziție este rezultatul echilibrului ce

A. TENSIUNILE INTRAPARIETALE VENTRICULARE



B. EJECȚIA VENTRICULARĂ DREAPTĂ



C. EJECȚIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ

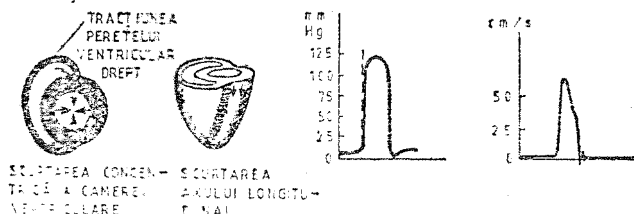


Fig. 140. Particularitățile sistolei ventriculelor stâng și drept. T_D, tensiune in ventriculul drept. T_S, tensiune in ventriculul stâng. r, raza.

se stabilește între presiunea exercitată de fluxul de sânge ce vine din atrii și presiunea exercitată pe fața ventriculară de vârtejurile care, reflectate de peretele ventricular, tind să închidă valvulele. Apoziția presistolică a valvulelor nu este completă, perfectându-se abia în momentul sistolei ventriculare.

2. *Sistola ventriculară*. Datorită întârzierii conducerii atrio-ventriculare la nivelul nodulului atrio-ventricular, contracția ventriculară începe după terminarea sistolei atriale. Tot datorită particularităților de conducere, depolarizarea și contracția ventriculară încep de la vârf și progresează spre bază (vezi mai sus). Particularități morfo-funcționale fac ca sistola ventriculară stângă să difere de cea a ventriculului drept.

Ventriculul stâng, având o formă aproximativ cilindrică, cu o porțiune conoidă la vârf, are pereți foarte groși și fibre cu dispoziție circulară, în marea lor majoritate. Din acest motiv, contracția sa este de tip concentric, implicând reducerea diametrului transversal și doar în mică măsură reducerea diametrului longitudinal sau mișcări de rotație (fig. 140 *A*, *B*, *C*). Într-o astfel de structură, reducerea de volum se realizează proporțional cu pătratul razei. Masa musculară implicată fiind mare, rezultă că ventriculul stâng este bine adaptat funcției de a asigura evacuarea volumului sistolic sub presiunile mari necesare în marea circulație, pe care o deservește.

Ventriculul drept, cu un perete relativ subțire, are formă aproximativ triunghiulară, cu peretele intern reprezentat de suprafața bombată a septului interventricular. Peretele extern subțire și cu suprafața mare față de volum se scurtează în timpul sistolei, apropiindu-se de peretele intern care este fix. Această mișcare, de tip excentric, asigură ventriculului drept capacitatea de a evacua volumul sistolic necesar sub un regim de joasă presiune, adaptat micii circulații. În afara acestei contracții excentrice (în „foale de fierărie"), la ejecția sângelui din ventriculul drept mai contribuie reducerea evidentă a axului longitudinal, prin coborârea bazei spre vârf și contracția mușchiului ventricular stâng, care mărește convexitatea peretelui intern septal al ventriculului drept. În desfășurarea sistolei ventriculare se descriu mai multe faze:

a) *Faza izometrică* (izovolumetrică, de punere în tensiune, de mulare). Are o durată de cca 0,05 s. În momentul în care depolarizarea a cuprins vârful inimii (unda R pe ECG, la 0,04 s după începutul complexului QRS) începe contracția ventriculară. Presiunea intraventriculară crește și, depășind presiunea din atrii, determină închiderea completă a valvulelor atrio-ventriculare. Ventriculul devine astfel o cavitate închisă între cele două valvule, care îl izolează de atrii și de arteră. Pe măsură ce numărul fibrelor contractate crește, presiunea intraventriculară urcă rapid, cu o viteză ce atinge un maximum la sfârșitul acestei faze. Volumul sângelui nu se modifică (fază izovolumetrică), în schimb ventriculul își modifică forma prin reducerea diametrului transversal, concomitent cu creșterea celui longitudinal — datorită împingerii în sus a valvulei și întregului planșeu atrio-ventricular. Ca urmare a proeminării planșeului atrio-ventricular spre cavitatea atrială, volumul acesteia se reduce, presiunea crescând în mod corespunzător (fig. 141).

Această creștere presională, ca și în cazul undei *a*, se reflectă în circulația venoasă. Afluxul de sânge din venele mari este temporar oprit și volumul venelor mari crește din nou (unda c pe flebogramă). Faza izovolumetrică se încheie în momentul în care presiunea intraventriculară, depășind presiunea din arterele mari, determină deschiderea valvulelor sigmoide și ejecția sângelui în circuitul corespunzător. În acest moment, presiunea aortică care a scăzut continuu încă de la începutul diastolei, datorită curgerii sângelui din artere spre periferie, atinge valoarea sa cea mai scăzută (presiune arterială minimă, diastolică): 65—70 mmHg în aortă și 10—12 mmHg în pulmonară.

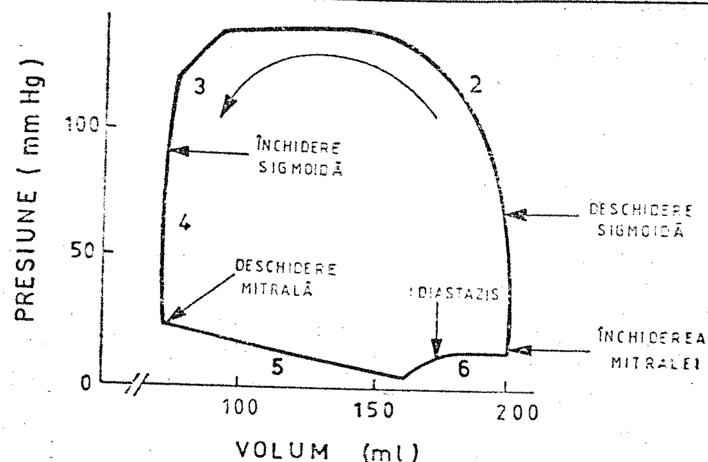


Fig. 141. Ciclul presiune—volum al ventriculului stâng.

b) *Faza izotonică* (de ejecție, evacuare) începe odată cu deschiderea valvulelor sigmoide de la baza aortei și pulmonarei și durează aproximativ 0,27—0,30 s. În acest moment se depolarizează și ultimele fibre ventriculare (unda S pe ECG) și mușchiul ventricular dezvoltă forța de contracție maximă. În funcție de variațiile presionale și ale fluxului sanguin ejectat în cursul fazei izotonice au fost descrise două perioade succesive: faza de ejecție rapidă și faza de ejecție lentă.

— Faza de ejecție rapidă: imediat după deschiderea valvulelor sigmoide, propulsia sângelui din ventricul în arterele mari depășește cu mult curgerea sângelui din aortă spre periferie. Din acest motiv, presiunea intraventriculară crește rapid odată cu cea din artere, atingând valoarea maximă sistolică (120—140 mmHg în aortă și 20—25 mmHg în pulmonară) și menținându-se la valori puțin mai mari în ventricule. Această perioadă durează aproximativ 0,09—0,11 s. Viteza de ejecție a sângelui în aortă crește rapid, atingând valoarea de 1 mm/s (debit maximal de 0,4—0,5 l/s).

— Faza de ejecție lentă: din momentul în care curgerea sângelui din aortă spre periferie începe să depășească fluxul de sânge ejectat de ventricul, presiunea ventriculară scade ușor sub nivelul celei aortice. Deși are loc împotriva unui gradient presional inversat, evacuarea sângelui continuă, probabil sub acțiunea forței inerțiale, cu o viteză ce se reduce treptat. Presiunile ventriculară și aortică se reduc și ele. Această fază durează aproximativ 0,15—0,20 s, încheind sistola ventriculară.

Evacuarea sângelui ventricular se realizează, în această etapă, prin micșorarea semnificativă a volumului cavității ventriculare. Fibrele miocardice se scurtează cu aproximativ 33%, grosimea peretelui crește și volumul cavității scade cu aproximativ 50—70%. De la un volum de 150—200 ml, la sfârșitul diastolei, la un adult sănătos (volum telediastolic), se ajunge la un volum telesistolic de 50—70 ml. Diferența de 100—130 ml corespunde volumului sanguin ejectat. Evacuarea se realizează mai ales prin reducerea diametrului transversal dar și, în oarecare măsură, a diametrului longitudinal. Reducerea acestuia din urmă realizează o coborâre a planșeului atrio-ventricular care, mărind cavitatea atrială, reduce presiunea din interior, aspirând sângele din vene. Această scădere a presiunii intraatriale determină unda negativă x pe auriculogramă și se reflectă în reducerea volumului venelor mari (unda negativă x pe flebogramă).

Evacuarea ventriculară corespunde perioadei de depolarizare totală a ventriculului (segmentul izoelectric S—T pe ECG) și repolarizării (unda T pe ECG). Faza ia sfârșit de obicei după, sau odată cu unda T.

3. *Diastola generală.* Această fază a sistolei ventriculare începe din momentul în care fibrele miocardice, complet repolarizate, încep să se relaxeze. Și în cursul diastolei generale se pot distinge mai multe faze:

a) protodiastola marchează începutul relaxării ventriculare și durează 0,02—0,04 s. Este un moment dificil de localizat cu precizie pe ventriculogramă. Datorită relaxării miocardului, presiunea intraventriculară continuă să scadă sub nivelul celor aortice și pulmonare. Se produce un scurt flux retrograd al sângelui, care închide valvulele sigmoide. Acest moment marchează limita dintre protodiastolă și faza următoare. În momentul închiderii valvulelor sigmoide, peretele arterial, destins în timpul ejecției, începe să revină, propulsând sângele spre periferie. Presiunea aortică crește momentan (unda derivată);

b) relaxarea izovolumetrică (izometrică) durează 0,04—0,06 s. Valvulele sigmoide și atrio-ventriculare fiind închise, ventriculul este din nou o cavitate izolată. Relaxarea peretelui ventricular determină o scădere rapidă a presiunii intracavitare, la valori foarte scăzute, în jur de, sau chiar sub, 0 mm Hg (vid postsistolic). Planșeul atrio-ventricular, coborât în timpul ejecției (vezi mai sus), revine în poziție normală.

În atriul deja umplut cu sânge aspirat din venele mari în timpul deflecțiunii negative x (vezi mai sus), această revenire a planșeului determină o creștere ușoară a presiunii (unda pozitivă v pe auriculogramă), ce se reflectă într-o nouă creștere de volum a venelor mari, prin ușoară stază venoasă (unda pozitivă v pe auriculogramă). În această perioadă, în interiorul ventriculelor rămâne o cantitate de sânge neevacuat în timpul sistolei (volumul restant), care poate reprezenta 30—50% din volumul total (telediastolic), adică 50—70 ml sânge la un adult sănătos;

c) relaxarea izotonică: în timp ce presiunea intraventriculară scade, presiunea atrială crește. În momentul în care se atinge vârful undei v atriale, cele două presiuni se intersectează, presiunea intraventriculară coborând sub nivelul celei atriale. Ca urmare, valvulele atrio-ventriculare se deschid și începe curgerea sângelui din atrii în ventricule. Umplerea ventriculară evoluează în două etape succesive:

— *umplerea ventriculară rapidă* durează 0,11 s. Sângele acumulat în atrii curge rapid în ventriculele relaxate. Ca urmare, presiunea intra-

atrială scade abrupt, iar aspirația sângelui din vene determină o nouă scădere a volumului venos (unda negativă *v* pe auriculogramă și flebogramă). Presiunea intraventriculară crește pe măsura umplerii cu sânge;

— *umplerea ventriculară lentă* durează aproximativ 0,19—0,20 s și începe din momentul în care presiunile din atrii și ventricule s-au egalizat, durând până la începutul unei noi sistole atriale. Influxul de sânge în cavitatea comună atrio-ventriculară este foarte lent, presiunea și volumul rămânând practic constante *(diastazis)*.

6.3.2. FENOMENELE ACUSTICE IN CURSUL REVOLUȚIEI CARDIACE

În cursul activității mecanice a inimii sunt generate zgomote, a căror succesiune în timp constituie așa-zisa revoluție cardiacă stetacustică (clinică). Intr-o descriere sumară, este vorba despre succesiunea a două zgomote principale, ușor de recunoscut: zgomotul I (sistolic) și zgomotul II (diastolic). Zgomotul I (0,1 s) este urmat de o scurtă perioadă de liniște („mica tăcere" — 0,2 s), după care se produce zgomotul II (0,05 s), urmat de un nou interval („marea tăcere" — 0,4 s), până la zgomotul I consecutiv.

Zgomotele cardiace pot fi urmărite fie prin *metoda auscultației directe*, cu pavilionul urechii aplicat pe toracele subiectului, fie prin *metoda fonendoscopică* (auscultație cu ajutorul stetoscoapelor care, în general, elimină sunetele de joasă frecvență), în anumite focare de auscultație (fig. 142).

Cea mai precisă și nu foarte laborioasă metodă este însă metoda fonocardiografică. Cu ajutorul unor microfoane plasate pe suprafața toracelui, se preiau undele sonore și se transformă în oscilații electromagnetice, care după o amplificare-filtrare corespunzătoare pot fi vizualizate și înregistrate pe fonocardiogramă.

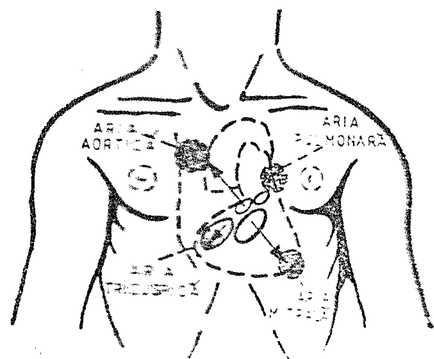


Fig. 142. Focare de auscultație ale zgomotelor cardiace.

Zgomotele cardiace se caracterizează prin durată, înălțime (frecvență), intensitate (amplitudine) și timbru (numărul armonicelor supraadăugate).

Pe fonocardiogramă se disting patru zgomote cardiace, dintre care numai unele pot fi ascultate de examinator, la nivelul toracelui (fig. 143).

Zgomotul I (sistolic) este un zgomot grav, prelung și puternic, cu o durată de 0,08—0,10 s. Fonocardiografic este format din 9—13 oscilații, cu o frecvență variabilă de 30—100 Hz. La geneza acestor

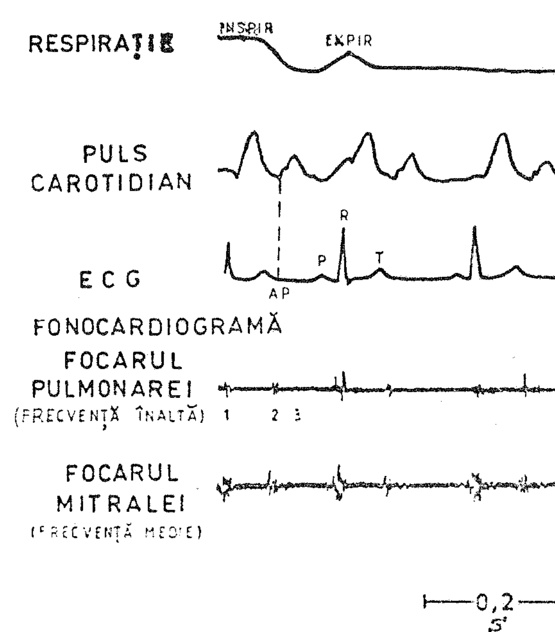


Fig. 143. Înregistrare simultană a respirației, pulsului carotidian, ECG și fonocardiogramei la tineri. AP, artera pulmonară.

vibrații participă sângele, miocardul și valvulele cardiace ce alcătuiesc așa-zisul sistem vibrator cardio-hemic. Vibrațiile sonore apar fie ca urmare a accelerării bruște a sângelui, fie ca urmare a frânării (decelerării) bruște a sângelui ce întâlnește un obstacol (perete, valvulă). În ambele cazuri se formează curenți turbionari (turbulență) (fig. 144 *A*) ce produc vibrații, la care se adaugă vibrația obstacolului (perete muscular relaxat sau contractat, valvule închise). Oscilațiile zgomotului I formează trei grupuri care se succedă în timp și cu origini diferite:

— *grupul inițial* (A_1) are o frecvență și o intensitate foarte joase, precedă creșterea presiunii intraventriculare și se datorează accelerării sângelui ventricular spre atrii, la începutul sistolei ventriculare;

— *grupul principal* este format din două componente, adesea

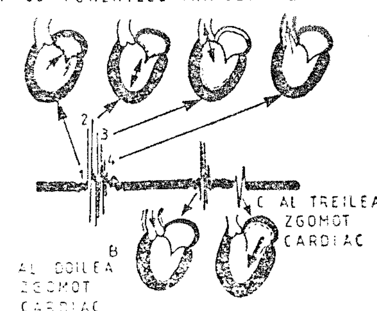


Fig. 144. Componentele zgomotelor cardiace.

reunite, și anume *componenta valvulară* (A_2), generată de oprirea bruscă a sângelui accelerat spre atrii, în momentul închiderii valvulelor atrio-ventriculare, când presiunea intraventriculară începe să crească; a doua, *componenta sanguină* (A_3), ce se asociază cu deschiderea valvulelor sigmoide și se datorează ejecției inițiale a sângelui în aortă. Întâlnind rezistența coloanei de sânge existente în trunchiul arterial, acest jet inițial este brusc decelerat. Se pare că în acest moment se produc câteva oscilații aorto-ventriculare antero- și retrograde;

— *grupul terminal* (A_4) de oscilații este generat probabil de turbulența jetului de sânge propulsat continuu prin aortă și, respectiv, pulmonară.

Focarul optim de auscultație pentru zgomotul I se află în spațiul V intercostal stâng, la intersecția cu linia medioclaviculară. La nivelul acestei arii de proiecție a vârfului inimii, predomină elementul mitral (inima stângă). Tot pentru zgomotul I, dar de origine tricuspidă, focarul optim de auscultație se află în spațiul V intercostal drept, pe marginea dreaptă a sternului. Intensitatea zgomotului depinde de viteza cu care crește presiunea intraventriculară, în faza izometrică. Creșterea presiunii diastolice sistemice sau pulmonare mărește intensitatea zgomotului (de exemplu, în tahicardie), în timp ce scăderea acestei presiuni determină reducerea intensității (de exemplu, în bradicardie). Volumul sângelui expulzat nu pare să influențeze intensitatea vibrației.

Zgomotul II (diastolic) este un zgomot scurt, clar, lovit, care apare la începutul diastolei, imediat după vârful undei T pe ECG, în momentul în care pe înregistrarea presiunii aortice se înregistrează accidentul dicrot. Are o durată de 0,025—0,050 s și o frecvență de 50—200 Hz. Fonocardiografic este format din 4—5 oscilații, ce pot fi grupate astfel:

— un *grup inițial*, format din câteva oscilații de joasă frecvență (inaudibile), determinate de decelerarea și întoarcerea spre ventricul a fluxului sanguin chiar înaintea închiderii valvulelor sigmoide;

— un *grup principal* (vezi fig. 144 *B*), generat de închiderea și tensionarea bruscă a valvulelor sigmoide, care determină frânarea bruscă a coloanei de sânge dirijate spre ventricul. Aceste vibrații se transmit prin inelele valvulare și mușchiul ventricular.

Focarul optim de auscultație pentru zgomotul II se află în spațiul II intercostal drept (aortă) și stâng (pulmonară), chiar lângă marginea corespunzătoare a sternului. Zgomotul II aortic precedă de obicei cu puțin zgomotul II pulmonar. Acest decalaj este accentuat în inspirul profund, când întoarcerea venoasă crescută prelungește durata ejecției sângelui din ventriculul drept. În expir, situația se inversează. Creșterea efluxului venos din teritoriul pulmonar prelungește evacuarea ventriculului stâng. Intensitatea zgomotului II crește odată cu creșterea presiunii arteriale sistemice sau pulmonare.

Zgomotul III (diastolic) poate fi ascultat uneori la adulții tineri, ca un sunet slab, ce apare în regiunea apexului, la cca 0,08 s după zgomotul II. Poate fi accentuat prin manevre ce măresc întoarcerea venoasă în atrii (efort fizic, decubit dorsal). Are o durată de 0,03—0,04 s și este format din 1—4 oscilații, cu frecvență joasă, 50—100 Hz. Apare în momentul deschiderii valvulelor atrio-ventriculare, când sângele ce trece rapid din atriile pline în ventriculele relaxate este brusc decelerat de contactul cu peretele ventricular (vezi fig. 144 *C*).

• **Zgomotul IV (atrial)** este inaudibil la normali, coincide cu sfârșitul undei P pe ECG și unda *a* pe auriculogramă. Este format din 1—2 oscilații de foarte joasă frecvență (15—20 Hz) și are o durată de 0,02—0,03 s. I s-au descris, prin fonocardiografie intracardiacă, două componente: prima componentă, care coincide cu unda atrială *a*, își are originea în atriile ce se contractă; a doua componentă apare în ventricule și se datorează fie fluxului sanguin, care accelerat în atrii este brusc decelerat în ventricule, fie inversării gradientului presional atrio-ventricular, la sfârșitul sistolei atriale (închiderea presistolică a valvulelor atrio-ventriculare).

Modificări ale zgomotelor cardiace. Alterările fiziologice, dar mai ales de natură patologică, ale activității cardiace pot determina fie modificarea zgomotelor cardiace normale, fie apariția unor zgomote supraadăugate (murmure cardiace). În funcție de caracterul lor stetacustic, murmurele cardiace se pot descrie ca sufluri sau uruituri. Câteva exemplificări pot ilustra aceste aspecte, subliniind importanța lor în diagnosticul clinic al afecțiunilor cardiace.

Hipertensiunea arterială, sistemică sau pulmonară, determină creșterea intensității zgomotului I, în focarele respective de auscultație. Efortul fizic sau anemia gravă determină creșteri ale vitezei de ejecție în artere, putând duce la murmure sau sufluri supraadăugate, ce sunt considerate a fi „funcționale".

Leziunile valvulare (insuficiența sau stenoza), reprezentând factori de turbulență a fluxului sanguin, generează modificări caracteristice. Stenoza mitrală, de exemplu, modificând curgerea sângelui din atrii în ventricule, determină apariția unui murmur diastolic (uruitură) la vârful inimii. Insuficiența mitrală, permițând întoarcerea unui jet de sânge din ventricule în atrii, determină apariția unui suflu sistolic caracteristic. Cele două manifestări stetacustice se combină, generând manifestările acustice caracteristice bolii mitrale, în care cele două defecte valvulare apar simultan.

6.3.3. FENOMENELE VOLUMETRICE ÎN CURSUL REVOLUȚIEI CARDIACE

Fenomenele mecanice din cursul revoluției cardiace determină modificări corelate ale formei și volumului inimii în funcție de presiunile intracavitare și ejecția sângelui (fig. 145). Variațiile volumului cardiac și ale diferitelor dimensiuni în cursul unui ciclu de activitate au fost determinate cu ajutorul cardiografiei extracardiace (utilizând traductoare mecano-electrice, fixate experimental intracavitar sau pe suprafață), al pletismografiei cardiace și, în fine, prin metodele radiologice neinvazive ale cardioangiografiei cu substanțe de contrast sau ale echocardiografiei.

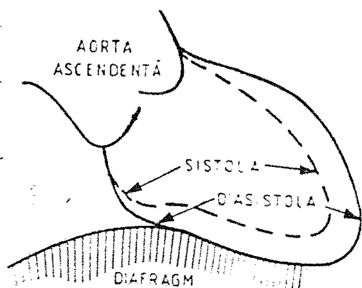


Fig. 145. Conturul ventriculului stâng în sistolă și diastolă (după date cineangiocardiografice).

Cu aceste metode s-au putut determina dimensiunile și volumul ventricular în cursul activității organului (tabelul XVIII).

TABELUL XVIII

Variațiile volumului și dimensiunilor ventriculare în diferite faze ale revoluției cardiace

Fazele revoluției cardiace	*Diastolă*		*Sistolă atrială*	*Sistolă ventriculară*		
	Umplere rapidă	*Diastazis*		*Izometrică*	*Evacuare rapidă*	*Evacuare lentă*
Volum ventricular	creștere rapidă	constant	creștere ușoară	constant	scădere rapidă	creștere lentă
Diametrul sau circumferința externă	creștere rapidă	constant	practic constant	creștere	scădere	scădere lentă
Lungimea externă	creștere rapidă	constant	practic constant	crește ușor	scădere	scădere lentă
Diametrul intern	creștere rapidă	constant	practic constant	scade	scădere	scădere lentă
Lungimea internă	creștere rapidă	constant	practic constant	crește ușor	scădere redusă	constantă

Aceste date, precum și examenele radiologice au demonstrat faptul că forma inimii devine globuloasă în timpul sistolei izometrice, în timp ce grosimea transversală a mușchiului cardiac crește rapid, atingând un maximum în timpul ejecției ventriculare (20—25%).

Dilatația cardiacă. În condiții fiziologice, orice modificare a ejecției cardiace poate determina creșteri moderate ale volumului cardiac, cu efectele inotrop-pozitive ce rezultă din legea Franck-Starling. În condiții patologice, aceste creșteri ale volumului miocardic pot deveni importante și permanente, având efecte negative asupra activității cardiace.

Dilatațiile cardiace acute (consecința unui efort circulator supraliminar etc.) se realizează prin alungirea sarcomerelor, alunecarea longitudinală a fibrelor cardiace unele față de altele și reorganizarea stratificării acestor fibre. Creșterea lungimii sarcomerelor peste lungimea optimă de 2,2 μm determină scăderea forței de contracție, în timp ce mărimea suprafeței interne a cavităților determină necesitatea aplicării unei forțe crescute, pentru menținerea regimului presional normal.

Hipertrofia cardiacă. Suprasolicitarea mecanică de durată a inimii determină în timp o creștere a masei mușchiului cardiac. Dacă greutatea inimii la normali este de 250—350 g, la atleți și în munca fizică grea se pot atinge greutăți de 500 g (hipertrofie cardiacă „funcțională"). În unele boli cronice se pot atinge greutăți de până la 1 000 g. Hipertrofia cardiacă este rezultatul creșterii dimensiunilor fibrelor miocardice individuale și a cantității de țesut necontractil. Fibrele musculare cardiace din cordul cu hipertrofie prezintă creșteri de diametru și lungime, precum și un număr mai mare de sarcomere, miofibrile și mitocondrii. Vascularizația rămâne normală (raportul fibre/capilare este de 1 : 1), crescând doar lungimea capilarelor. În hipertrofiile accentuate crește și rezistența coronară periferică.

Hipertrofia cardiacă apare ca urmare a creșterii travaliului cardiac, fie prin aflux sanguin crescut (insuficiența valvulară, anemii, efort fizic), fie prin creșterea rezistenței la evacuarea sângelui (stenoze valvulare, hipertensiune sistemică sau pulmonară) și, în fine, în cursul dilatației cardiace. Creșterea consumului energetic cardiac și activarea consecutivă a proceselor metabolice determină probabil activarea sintezei de proteine, ce duce la hipertrofie. Uneori, hipertrofia este însoțită și de hiperplazie (creșterea numărului de fibre miocardice), după cum cordul și-a pierdut complet sau nu capacitatea de diviziune miocitară.

6.4. CONSECINȚELE FUNCȚIONALE ALE ACTIVITĂȚII CARDIACE

Activitatea contractilă ritmică a mușchiului cardiac, reflectată în variațiile presiunii intracavitare și tensiunii pereților cardiaci, determină debitul sanguin cardiac ce este propulsat prin prestarea lucrului mecanic cardiac.

6.4.1. PRESIUNILE INTRACAVITARE ÎN CURSUL REVOLUȚIEI CARDIACE

În dinamica revoluției cardiace, presiunile intracavitare și în teritoriile vasculare corespunzătoare prezintă variații sistolo-diastolice bine determinate (tabelul XIX).

Presiunea intraventriculară dezvoltată de miocard pe unitate de suprafață endocardică (P) se corelează cu tensiunea (forța) dezvoltată circumferențial pe unitate de suprafață transmiocardică (T). Această relație poate fi exprimată cantitativ utilizând legea Laplace, care se aplică oricărei membrane distensibile, de formă circulară sau cilindrică:

$$\bar{T} = (\bar{P} \times \bar{r})/2\,\bar{h} \quad (1) \qquad \text{sau} \qquad \bar{P} = (\bar{T} \times 2\,\bar{h})/\bar{r} \quad (2)$$

în care $\overline{T}$ și $\overline{P}$ sunt valorile medii ale tensiunii și respectiv presiunii, $\overline{r}$ este raza medie a ventriculului în sistolă, iar $\overline{h}$ — grosimea peretelui ventricular. Din relația (2) rezultă că presiunea intraventriculară dezvoltată în sistolă va fi cu atât mai mare, cu cât tensiunea peretelui va fi mai mare.

La această tensiune, în afara factorului activ (contracție), mai contribuie distensia pasivă, reprezentată de umplerea diastolică optimă, și rezistența, reprezentată de presiunea arterială. Creșterea grosimii miocardului ($\overline{h}$) și scăderea volumului cavității ($\overline{r}$) vor favoriza de asemenea dezvoltarea unor presiuni intraventriculare mari. Astfel se explică, de exemplu, de ce în dilatația cardiacă pentru menținerea presiunii normale de ejecție este necesară dezvoltarea unei tensiuni crescute. În această situație, viteza de ejecție a sângelui (viteza de scurtare) va fi redusă. În cursul hipertrofiei cardiace la sportivi, creșterea grosimii peretelui miocardic, în condițiile în care presiunea sistolică, tensiunea pereților și raza ventriculului rămân normale, determină, în conformitate cu legea Laplace, o reducere mai accentuată a diametrului ventricular ($\overline{r}$) în cursul sistolei. Astfel se explică creșterea debitului sistolic de repaus, caracteristică stării de antrenament. În schimb, în cazul hipertrofiei cardiace la hipertensivi, îngroșarea peretelui se însoțește de o tensiune parietală crescută, ca urmare a presiunii arteriale sistolice crescute. În aceste condiții, diametrul cavității ventriculare scade foarte puțin în cursul sistolei, iar debitul sistolic nu se modifică, sau chiar se reduce.

TABELUL XIX

Valorile presiunilor sistolo-diastolice intracardiace și în unele teritorii vasculare (mmHg)

	Sistolă	*Diastolă*
Atriul drept	4—6	±2
Ventriculul drept	22—30	0—2
Artera pulmonară	22—30	7—12
Capilare pulmonare	8—12	4—8
Atriul stâng	6—8	0—2
Ventriculul stâng	120—140	0—2
Aorta	120—140	70—90

6.4.2. DEBITUL CARDIAC

Fiecare sistolă ventriculară propulsează în artera aortă și, respectiv, în pulmonară câte 60—70 ml de sânge (debit sistolic sau volum bătaie). La un ritm sinusal normal, de cca 70 bătăi/minut, inima va expulza pe minut un volum de 5—6 litri de sânge, atât în marea, cât și în mica circulație. Debitul cardiac (minut-volumul) va fi, prin urmare, produsul

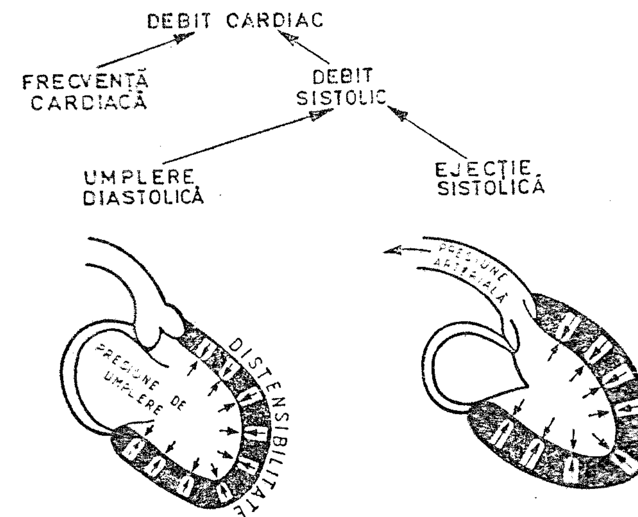


Fig. 146. Factorii determinanți ai volumului bătaie.

volum bătaie X frecvență cardiacă/minut și va depinde direct de cei doi termeni ai relației. Creșterile, în limite fiziologice, ale frecvenței cardiace, vor determina creșteri de debit cardiac, iar scăderile vor acționa în sens invers. La rândul său, debitul sistolic va fi condiționat de umplerea diastolică a ventriculului și de ejecția sistolică a sângelui. Umplerea sistolică crescută determină mărirea debitului sistolic și, prin aceasta, a debitului cardiac. Umplerea diastolică depinde pe de o parte de presiunea de umplere, determinată de întoarcerea venoasă și volumul sângelui restant din sistola precedentă (presarcină). Pe de altă parte, umplerea ventriculului este condiționată și de complianța (distensibilitatea) peretelui ventricular (fig. 146). Creșterea întoarcerii venoase (efort fizic) sau creșterea volumului sângelui restant (postsarcină) ce ridică umplerea diastolică măresc debitul cardiac. În schimb, scăderea umplerii diastolice prin reducerea complianței peretelui (scleroză miocardică, pericardită, expir) determină scăderi ale debitului cardiac. Ejecția sistolică, direct proporțională cu debitul cardiac, este influențată de postsarcină, contractilitatea miocardului și rezistența periferică (presiunea arterială) care i se opune. Rolurile presarcinii, postsarcinii și rezistenței periferice sunt prezentate în figura următoare (fig. 147).

Determinarea debitului cardiac. În condiții experimentale, determinările de debit cardiac se pot realiza cu ajutorul unor debitmetre de diferite tipuri.

Pentru determinarea debitului cardiac mediu în aortă, se utilizează: rotametre (cu flotor, deplasat de fluxul sanguin); turbinometre (microtur-

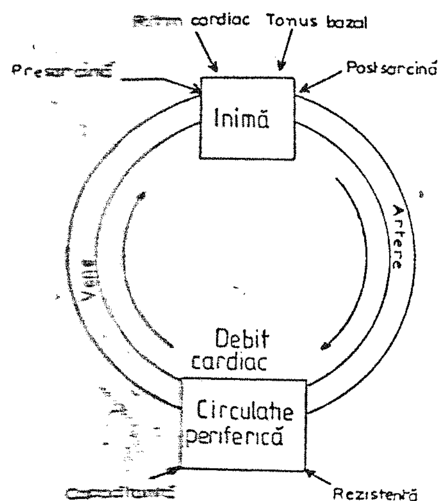


Fig. 147. Rolul presarcinii, postsarcinii și rezistenței periferice.

bină care, antrenată de sânge, generează un semnal electric) sau termostromuhr (termocuplu care măsoară disiparea energiei termice de către fluxul sanguin).

Pentru determinarea variațiilor fazice de flux (sistolo-diastolice) se utilizează: debitmetrul de presiune diferențială (care măsoară căderea de presiune după trecerea printr-un orificiu calibrat); debitmetrul cu pendul (care măsoară mecano-electric deplasarea unui pendul, a unui fir de păr sau metalic, sub acțiunea fluxului sanguin); debitmetrul cu ultrasunete (bazat pe principiul sonarului); debitmetrul electromagnetic (care măsoară curentul indus de sângele care se deplasează într-un câmp magnetic). Aceste metode presupun întreruperea integrității vaselor sau, cel puțin, plasarea intraoperatorie a sistemului, în imediat contact cu vasul de sânge. Doar debitmetrul electromagnetic a putut fi folosit la om cu titlu de excepție.

Necesitatea determinării în condiții clinice a debitului cardiac la om a determinat utilizarea unei game largi de tehnici:

a) Metoda directă de dozare a gazelor respiratorii se bazează pe principiul Fick (1882), care permite aprecierea volumului mediu de sânge ce traversează un organ sau o regiune, în care o substanță transportată este cedată sau captată. Debitul sanguin (D.S.) va fi egal cu debitul pierderii sau captării de substanță (Qs ml/min), raportat la diferența arterio-venoasă a concentrației substanței (Dif. A—V).

$$\text{D.S. (ml/min)} = \frac{\text{Qs (ml/min)}}{\text{Dif. A—V (ml/100 ml sânge)}} \quad (1)$$

În mod obișnuit, se determină debitul sanguin în teritoriul pulmonar, utilizând ca substanță indicatoare oxigenul captat din aerul inspirat. În acest caz relația de mai sus devine:

$$\text{D.C.} = \frac{QO_2}{\text{Dif. A—V } (O_2\%)} \quad (2)$$

în care D.C. este debitul cardiac al inimii drepte, QO_2 este consumul de O_2 pe minut, determinat spirografic sau chimic în aerul expirat, recoltat în saci Douglas, iar Dif. A—V se referă la creșterea concentrației de O_2 (%) după traversarea teritoriului pulmonar. Concentrația oxigenului în efluentul pulmonar fiind practic egală cu cea a sângelui arte-

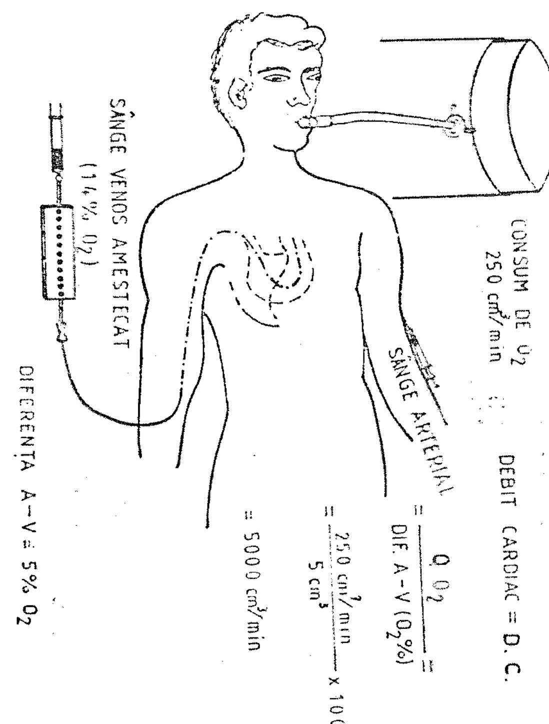


Fig. 148. Determinarea debitului cardiac cu ajutorul metodei Fick directe.

rial, determinarea sa se realizează prin oximetria unei probe recoltate din artera radială. În schimb, concentrația O_2% în artera pulmonară nu poate fi aflată decât prin dozarea în sângele venos amestecat, recoltat prin cateterism cardiac din ventriculul drept sau chiar din artera pulmonară. Cele două recoltări trebuie realizate simultan, pacientul aflându-se în condiții de echilibru *(steady-state)* metabolic și respirator. În condițiile menționate, la un adult sănătos, în repaus, consumul de O_2 va fi de 250 ml/min, concentrația de O_2 în sângele arterial va fi de 19%, iar în sângele venos amestecat — de 14%, diferența A—V atingând valori de 5%. Înlocuind în relația de mai sus, rezultă că (fig. 148):

$$\text{D.C.} = 250 \text{ ml/min}/5 \text{ ml} \times 100 = 5\,000 \text{ ml/min}$$

Utilizarea CO_2 ca indicator pentru această determinare, deși posibilă, nu este indicată, având în vedere faptul că modificări mici de ventilație determină variații mari ale dinamicii acestui gaz, starea de echilibru fiind foarte greu de atins.

Aplicarea cu maximum de acuratețe a metodei directe, bazată pe principiul Fick, permite scăderea limitelor de eroare sub 10%.

b) *Metoda Fick indirectă de dozare a gazelor respiratorii* s-a utilizat în încercarea de a evita dificultatea cateterismului cardiac. Una dintre variante este cea bazată pe dozarea CO_2 în aerul alveolar. Se determină eliminarea CO_2 în aerul expirat, iar concentrația gazului în sângele arterial se află determinând presiunea parțială a CO_2 din aerul alveolar, care se presupune a fi în echilibru cu sângele arterial. Concentrația gazului în sângele venos amestecat se obține făcând pacientul să respire într-un circuit închis, de volum redus. În aceste condiții, după un interval de timp, presiunea parțială a CO_2 din sângele venos amestecat se va echilibra cu cea din aerul alveolar, care poate fi măsurată. Dificultatea metodei constă în stabilirea exactă a momentului când s-a atins starea de echilibru, care nu trebuie depășită. Tehnica poate da erori mari în stabilirea debitului cardiac.

c) *Metoda Fick indirectă, cu gaze străine organismului:* pacientul inhalează timp de 25 s un amestec de aer atmosferic cu un gaz inert, netoxic și foarte solubil. După intervalul menționat se măsoară cantitatea de gaz captată de plămân din circuit și concentrația sa alveolară. Se presupune că această concentrație este aceeași cu cea din sângele arterial și că recirculația sângelui nu a determinat concentrații semnificative de gaz în sângele venos. În acest mod se obțin toți parametrii necesari calculării debitului cardiac, utilizând principiul Fick. S-au utilizat oxidul nitros (N_2O), iodura de etil și mai ales acetilena. Cum timpul de circulație (10—18 s) este mult mai redus decât cel necesar echilibrării alveolo-capilare (23—30 s), rezultatele obținute cu această tehnică au în general erori mari, fiind de obicei mai mici decât cele reale.

d) *Metoda diluției indicatorilor* se bazează pe principiul Stewart (vezi determinarea volemiei). Conform acestui principiu se poate determina debitul sanguin într-un teritoriu (după injectarea unei cantități cunoscute de substanță indicatoare la intrarea în teritoriu, se urmărește la cealaltă extremitate curba concentrației în funcție de timp).

$$D.C.\ (l/min) = \frac{Q\ (\text{cant. de substanță injectată în mg}) \times 60}{q\ (\text{conc. medie a substanței — mg/l}) \times t(s)}$$

Indicatorii utilizați sunt coloranți (albastru Evans, cardiogreen, roșu de Congo) sau substanțe marcate cu izotopi (^{131}I, ^{51}Cr etc.). Utilizarea este permisă de îndeplinirea următoarelor condiții: difuzibilitate redusă în afara patului vascular, inocuitate, simplitatea dozării.

Substanța se injectează rapid într-o venă cât mai apropiată de inimă (eventual prin cateter plasat în vena cavă inferioară). Recoltarea la nivelul arterei radiale se începe simultan cu injectarea, realizându-se în fracțiuni cât mai mici și într-o succesiune cât mai rapidă (la o secundă interval, timp de 30—40 s). Se determină concentrația în fiecare probă. Este de dorit ca determinarea concentrației să se facă continuu pe fluxul sanguin derivat printr-un cateter. Pe baza datelor obținute se construiește curba de evoluție a concentrației (fig. 149), până în momentul în care, după 15—20 s (timpul de circulație în repaus), apare o a doua creștere a concentrației (recirculația indicatorului).

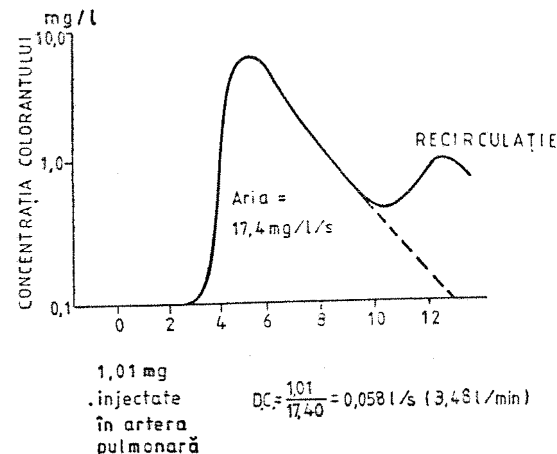


Fig. 149 Curba înregistrată prin metoda diluției unui indicator și calculul debitului cardiac în acest caz specific.

Ramul descendent al primei curbe se extrapolează până la 0 și din datele astfel obținute se calculează concentrația medie a indicatorului în sângele efluent.

e) *Metoda termodiluției.* Se bazează tot pe principiul Stewart. Se injectează în atriul drept un volum cunoscut de ser fiziologic rece sau cald, la o temperatură cunoscută, și se înregistrează curba temperaturii amestecului sânge-ser, cu ajutorul unui termistor plasat în artera pulmonară. Se obține o curbă de diluție completă, fără recirculație, deoarece la o doua trecere a sângelui s-a realizat echilibrarea termică. Debitul cardiac se calculează ca în cazul de mai sus.

f) *Metodele radiologice* permit determinarea angiocardiografică a diferențelor de contur cardiac în telesistolă, față de telediastolă. Diferențe de 50—60% corespund unui debit cardiac normal de repaus.

g) *Echocardiografia:* această metodă neinvazivă și lipsită de orice risc și disconfort are numeroase aplicații în explorarea funcțională cardiacă. Proiectând un fascicul de ultrasunete, în condiții standardizate de incidență, se înregistrează cu traductori adecvați ecoul — intensitatea, poziția, mișcarea undelor reflectate la interfața diferitelor regiuni de omogenitate diferită (fig. 150).

Se pot determina astfel: volumele ventriculare telediastolic și telesistolic, volumul bătaie și debitul cardiac, velocitatea medie de scurtare a circumferinței, velocitatea și masa peretelui ventricular posterior, apariția de lichid în cavitatea pericardică, structura valvulelor și mișcarea lor etc.

h) *Balistocardiografia* este o metodă de explorare bazată pe înregistrarea mișcării corpului sub acțiunea forțelor de recul generate de contracția cardiacă, ejecția sângelui în artere, propagarea undei pulsatile (fig. 151). Se înregistrează mișcările în lungul axului longitudinal,

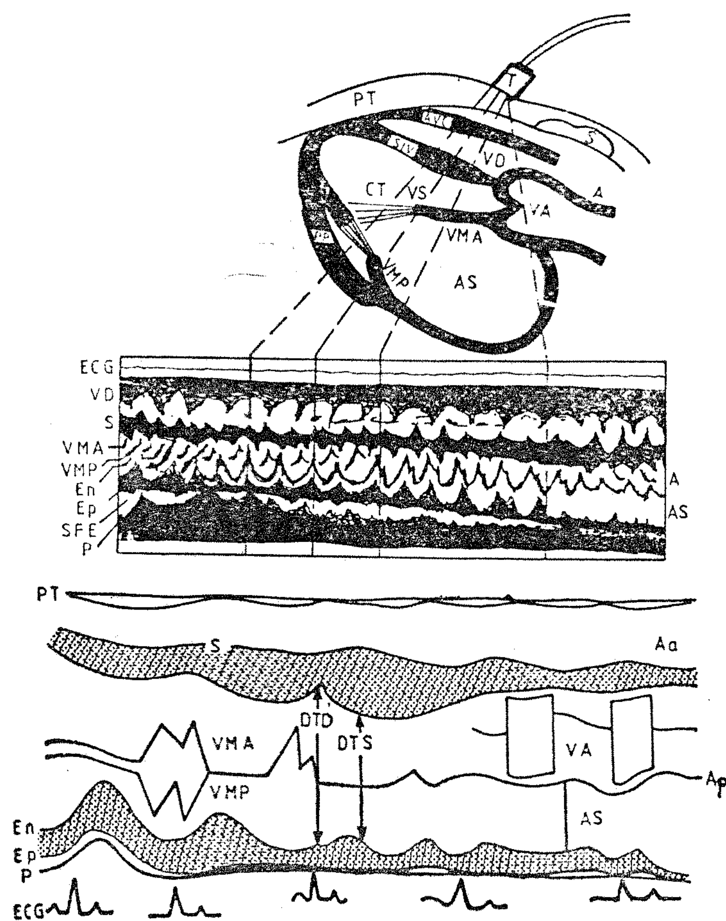


Fig. 150. Echocardiografia. Traductorul (T) este dirijat de la vârful spre baza inimii. PT, perete toracic. S, stern. AVD, perete anterior ventricular drept. SIV, sept interventricular. VD, ventricul drept. A, aortă. VA, valvulă aortică. VS, ventricul stâng. VMA, valvulă mitrală anterioară. CT, cordaje tendinoase. VMP, valvulă mitrală posterioară. PP, perete posterior. AS, atriu stâng. En, endocard. Ep, epicard. SFE, spațiu fără ecou. P, pericard. Aa, aortă — perete anterior. Ap, aortă — perete posterior. DTD, diametru telediastolic. DTS, diametru telesistolic.

la un pacient plasat pe o masă suspendată elastic pe traductori mecano-electrici (cristale piezoelectrice). Cu o amplificare corespunzătoare se înregistrează o serie de unde pozitive (în sens cranial) și negative (în sens caudal), notate cu H, I, J, K, L, M, N. Unda H (pozitivă) reflectă proiec-

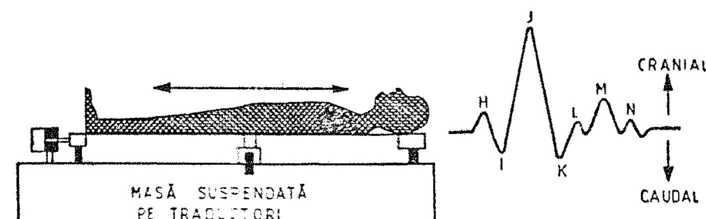


Fig. 151. Balistocardiografia.

ția vârfului în sistola izometrică; unda I (negativă) este expresia ejecției izotonice în arterele mari; unda J (pozitivă) reprezintă rezultanta impactului coloanei de sânge care este decelerată în inimă, aorta ascendentă, artera pulmonară și accelerată în aorta descendentă; unda K (negativă) reflectă impactul sângelui ejectat cu rezistența periferică.

Deși metoda are limitări evidente, a fost posibilă corelarea empirică a diferitelor disfuncții cardiace cu aspecte caracteristice ale înregistrării. Metoda permite printre altele și evaluarea valorilor relative ale debitului cardiac și forței ventriculare.

i) Metoda determinării debitului sistolic prin analiza curbei de presiune în aortă. Asemănând aorta cu un cilindru elastic, se poate considera că între volumul de sânge ejectat și presiunea maximă sistolică există o relație de directă proporționalitate. Această relație, care depinde de o serie de caracteristici individuale (capacitatea segmentului vascular, distensibilitatea, rezistența periferică etc.), permite aprecierea volumului bătaie prin înregistrarea oscilației presionale cu catetere plasate în aortă. În medie, se consideră că la o creștere a presiunii de 1 mmHg corespunde un debit sistolic de aproximativ 1 ml sânge/m^2 suprafață corporală.

Valorile debitului cardiac (exprimare, variații). Cum debitul cardiac variază de la un individ la altul în funcție de caracteristicile somatice, condițiile determinării și starea fiziologică, exprimarea în valori absolute nu este suficientă. Se utilizează curent, ca mod de exprimare, indicele cardiac=debit cardiac/m^2 suprafață corporală, a cărui valoare normală este de aproximativ 3,2 l/m^2. Debitul cardiac se corelează foarte bine cu greutatea subiectului (W) în cadrul unei relații matematice de tipul $D.C.=W^{0,73}$. Valorile normale variază între 62 și 65 ml/kg corp. În condiții de repaus, debitul cardiac se corelează strâns și cu volumul sanguin (V.S.) al subiectului. Raportul D.C./V.S., denumit și frecvență de circulație a volumului sanguin, are la normali, în repaus, o valoare de 1/minut. De exemplu, dacă în cazul unui debit cardiac aparent mersul determinărilor indică creșterea volumului sanguin (retenție hidrică), atunci frecvența de circulație este scăzută și cordul se poate considera ca fiind insuficient.

Dacă la femei normale debitul cardiac exprimat pe m^2 suprafață (indicele cardiac) nu diferă față de bărbați, în timpul sarcinii (din luna a 3-a) valorile debitului cardiac cresc, ajungând cu 30—40% mai mari în lunile a 6-a → a 7-a. În luna a 9-a valorile scad spre normal, dar aceste scăderi nu se observă decât în decubit dorsal, probabil datorită comprimării venei cave de către uterul gravid. Creșterea debitului cardiac în sarcină este proporțională cu cea a volemiei și mai mare decât cea a consumului de oxigen (care crește doar cu 10%). Aceste creșteri ale ejecției cardiace se însoțesc de creșteri ale unor debite locale (placentar, renal, cutanat).

Debitul cardiac scade treptat, cu 0,25 l/m^2 pe deceniu, începând de la vârsta adolescenței (când valoarea sa este de 4,4±0,4 l/m^2). La adulți atinge valoarea de 3,5±0,3 l/m^2, iar la 80 de ani 2,4±0,2 l/m^2.

Determinarea debitului cardiac în poziție ortostatică sau șezând dă valori mai reduse decât în clinostatism (cu 15—30%).

Efortul fizic determină creșteri ale debitului cardiac proporționale cu cele ale consumului de oxigen. Debitul cardiac crește cu 5—6 litri de sânge pentru fiecare litru de oxigen consumat suplimentar, putând atinge valori maxime de cca 30 l/minut în eforturi deosebit de intense. În decubit dorsal, efortul fizic determină creșterea debitului cardiac exclusiv prin creșterea frecvenței, debitul sistolic rămânând practic nemodificat. În poziția șezând și în ortostatism, volumul sistolic este mai redus în repaus, iar efortul fizic determină creșterea sa puternică, urmată de o stabilizare la niveluri maxime, apropiate de cele din cazul decubitului dorsal. Creșterea temperaturii centrale mărește debitul cardiac în funcție de tipul de solicitare termică. În mediu cald (temperatură ambientă peste 40°C) și umed (umiditate relativă peste 80%) s-au observat creșteri ale debitului cardiac de repaus la 20 l/min. Creșteri de 30—40% ale debitului cardiac apar și în cazul digestiei.

Stările de anxietate, cum sunt cele observate în expunerea subiecților la condițiile de laborator și spital, determină de asemenea creșteri ale debitului cardiac (însoțit de hiperventilație și alcaloză).

Debitul cardiac crește în stări patologice, cum ar fi hipertiroidia (creșteri ale consumului de oxigen) sau febră (hipertermie). În somn se produc scăderi cu 10—20% ale debitului sistolic. Astfel de scăderi se vor produce și în situații patologice (de exemplu: insuficiența cardiacă).

6.4.3. LUCRUL MECANIC AL INIMII

Prin activitatea sa contractilă, inima prestează un lucru mecanic — parametru important în aprecierea capacității funcționale a organului. Se consideră că inima prestează două tipuri de lucru mecanic: extern și intern.

Lucrul mecanic cardiac extern (efectiv, total) reprezintă lucrul mecanic prestat de inimă pentru a propulsa volumul sistolic sanguin împotriva presiunii din artere.

Lucrul mecanic=debitul sistolic×presiunea medie de ejecție.

În cazul ventriculului stâng, pentru un debit sistolic de 70 ml și o presiune aortică medie de 100 mmHg $\left(\frac{120+80}{2}\right)$, lucrul mecanic sistolic va fi:

L stg.=70 ml×100 mmHg=70 ml (100×3,6) mmH_2O=95,2 gm/sistolă.

În cazul ventriculului drept, unde presiunea medie de ejecție este mai redusă, lucrul mecanic nu va depăși 20—25 gm/sistolă. În aceste condiții, lucrul mecanic sistolic cardiac pentru ambele ventricule va fi de cca 125 gm. La acest lucru mecanic ventricular trebuie să se adauge componenta cinetică (5% — cantitatea de lucru necesară accelerării sângelui în arteră), lucrul mecanic al atriilor (5—8 gm) și lucrul mecanic efectuat pentru deplasări ale sângelui în alte direcții decât cea ortogradă (această valoare poate deveni importantă în situația unor insuficiențe valvulare, când sângele regurgitează în direcție inversă celei normale). Puterea dezvoltată de ventricul (lucrul mecanic/timp) va fi egală, pe minut, cu produsul: lucru mecanic sistolic×frecvență cardiacă. În 24 de ore inima va presta 12 000 kgm, în repaus, și 20 000 kgm, în efort.

Lucrul mecanic cardiac intern reprezintă acea cantitate de lucru mecanic necesar depășirii inerției elementelor elastice în serie cu elementele contractile și dezvoltării tensiunii în acestea din urmă. Nu a fost cuantificat până în prezent.

Randamentul cardiac. Din cantitatea totală de energie consumată în cursul activității cardiace, doar o parte se exteriorizează sub formă de energie calorică. Exprimând consumul energetic al miocardului sub forma consumului de oxigen (QO_2), rezultă că:

Randamentul cardiac (%) = lucrul mecanic/QO_2.

În condiții normale, randamentul cardiac variază între 10—20%. Creșterea lucrului mecanic prin creșterea volumului sistolic (efort fizic ritmic la sportivi) se însoțește de un randament crescut (30—40%). În schimb, creșterea lucrului mecanic pe seama creșterii presiunii medii de ejecție (hipertensiune arterială) duce la scăderi marcate ale randamentului.

6.5. FENOMENELE ELECTRICE ALE ACTIVITĂȚII CARDIACE. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

Fenomenele electrice din cursul activității cardiace precedă în general cu 0,02 s fenomenele mecanice pe care le declanșează. Înregistrarea și urmărirea acestor fenomene aduc informații vitale cu privire la geneza, propagarea și desfășurarea activității cardiace.

Electrocardiograma reprezintă înregistrarea (de obicei la suprafața corpului) a variațiilor de potențial ale vectorului rezultat din sumarea momentană, simultană și spațială a fenomenelor electrice de depolarizare și repolarizare a ansamblului de fibre miocardice în cursul unei revoluții cardiace.

În funcție de zona de plasare a electrozilor de culegere, metodele electrocardiografice pot fi directe sau indirecte. Metodele directe presupun contactul nemijlocit cu țesutul cardiac și sunt relativ puțin folosite în practica clinică. Din această categorie fac parte: electrocardiograma (electrograma) de suprafață, cu electrozi plasați direct pe suprafața inimii; electrocardiograma intracardiacă, în care electrozii sunt plasați intracavitar, prin cateterism; electrocardiografia intracelulară care, practicată cu microelectrozi, înregistrează potențialul de acțiune transmembranar. Metoda indirectă, utilizând electrozi distanțați de inimă (la suprafața corpului), se folosește curent în practica clinică și va constitui obiectul principal al discuțiilor ce urmează.

Electrocardiograma (ECG) se înregistrează în principiu cu ajutorul electrocardiografelor formate dintr-un sistem de preluare a semnalului electric (electrozi), un sistem de filtrare-amplificare a semnalului preluat și un sistem de redare-înregistrare, utilizând osciloscoape catodice și/sau înregistratoare potențiometrice pe hârtie.

Prima electrocardiogramă a fost obținută în 1887 de Waller, cu ajutorul unui electrometru capilar. Bazele electrocardiografiei moderne au fost puse încă în 1903 de Einthoven, prin introducerea în practică a galvanometrului cu coardă, utilizat curent până la înlocuirea sa cu oscilograful cu amplificatori, în 1930.

6.5.1. PRINCIPIUL ELECTROCARDIOGRAFIEI

Electrocardiografia este posibilă datorită faptului că organismul se comportă ca un volum-conductor, în interiorul căruia se află o sursă de potențial variabil (mușchiul cardiac), ce generează un câmp electric variabil, care poate fi înregistrat cu electrozi plasați la suprafață (fig. 152).

Activitatea electrică a mușchiului cardiac își are originea în fenomenele electrice de depolarizare și repolarizare membranară ale fibrelor musculare cardiace. Se poate considera că, în orice moment al activității sale, miocardul este format din două categorii de fibre: (*a*) fibre depolarizate, a căror suprafață este electronegativă și (*b*) fibre neactivate, cu polaritate membranară de repaus, a căror suprafață este electropozitivă. Diferențele de potențial dintre cele două categorii de țesut se sumează complex, putând fi înregistrate pe suprafața inimii. Mai mult, ele se propagă electrotonic prin țesuturi și lichide, ajungând la periferia organismului, unde, deși atenuate, se pot înregistra, formând ECG. Modificările de polaritate din cursul potențialului de acțiune al fibrelor miocardice reprezintă prin urmare cauza undelor înregistrate pe ECG. Acest fapt este demonstrat și de corespondența, observată experimental, dintre evoluția potențialului de acțiune înregistrat cu microelectrozi intracelulari în

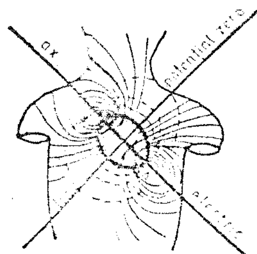


Fig. 152. Câmpul electric cardiac (după Jouve, 1964).

fibrele ventriculare și evoluția ECG înregistrată simultan pe suprafața aceluiași ventricul (fig. 153). Se observă că depolarizarea rapidă (faza 0) corespunde complexului rapid QRS, iar platoul (faza 2) și repolarizarea (faza 3) corespund segmentului ST și undei T pe ECG. Trebuie subliniat, cu riscul repetării, faptul că, deși legate cauzal, cele două fenomene au mecanisme diferite. Potențialul de acțiune este un fenomen transmembranar celular, în timp ce ECG este sumarea diferențelor de potențial dintre suprafețele celulelor polarizate și ale celor depolarizate.

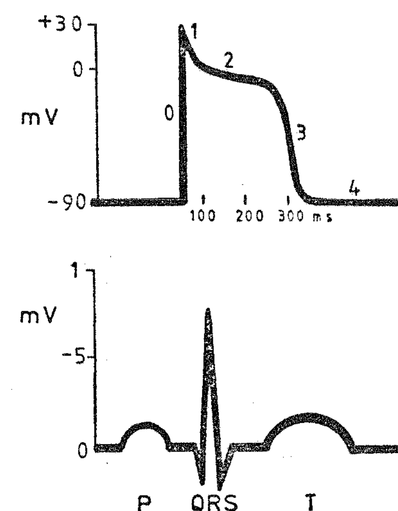


Fig. 153. Corespondența dintre traseul ECG (jos) și înregistrarea cu microelectrozi intracelulari a potențialului de acțiune într-o fibră miocardică ventriculară.

Dipolul electric cardiac. Într-un mediu conductor, în care s-a creat o diferență de potențial, există două puncte de sarcină electrică opusă cu diferența de potențial maximă, fiecare generând câte un câmp tridimensional de forțe electrice de sens opus (+ și —). Ansamblul astfel format se numește dipol electric.

Și în cursul activității cardiace, propagarea undei de excitație din aproape în aproape face ca în fiecare moment să coexiste, în condiții de proximitate, fibre depolarizate (electronegative) și fibre polarizate (electropozitive), alcătuind tot atâția dipoli microscopici individuali. Sumarea acestor dipoli parțiali determină apariția unui dipol unic momentan, format din ansamblul fibrelor depolarizate în momentul respectiv, în opoziție cu ansamblul fibrelor polarizate în același moment. Se poate considera, prin urmare, că fiecare moment al activității cardiace este caracterizat printr-un dipol unic momentan, generator al unui câmp electric caracteristic.

Orice dipol în general, și cel cardiac în mod special, are o serie de caracteristici bine stabilite, care, într-o succintă enumerare, sunt următoarele (fig. 154):

— *centrul electric*, reprezentat de cele două puncte de sarcină maximă și opusă ce creează câmpul electric;

— *axul dipolului*, reprezentat de linia ce unește cele două puncte ale centrului electric și pe direcția căreia se exercită diferența de potențial maximă;

— *liniile izo-(echi)potențiale* sunt liniile sau, mai exact, sferele concentrice ce unesc punctele care în fiecare câmp electric au potențiale

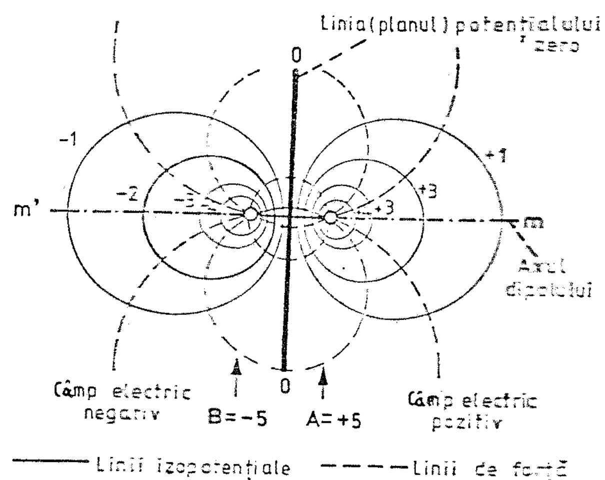


Fig. 154. Reprezentare schematică a unui dipol electric.

egale; valoarea potențialului scade odată cu creșterea distanței față de centrul electric;

— *liniile de forță*, perpendiculare pe liniile izopotențiale, indică sensul exercitării forței electromotoare în câmpul electric;

— *linia (planul) de potențial zero*, perpendiculară pe axul dipolului la jumătatea distanței dintre cele două puncte, reprezintă ansamblul punctelor de potențial zero și separă cele două câmpuri electrice.

Reprezentarea dipolului electric. Vectori electrici. Dipolul unic momentan cardiac, rezultat prin sumarea diferențelor de potențial miocardice instantanee, se caracterizează prin *direcție* (direcția aplicării forței electromotoare maxime, generată de diferența maximă de potențial), *mărime* (valoarea diferenței de potențial maxime sumate) și *sens* (sensul de aplicare a diferenței de potențial maxime de la — spre +). Aceste caracteristici pot fi reprezentate printr-un vector momentan global (fig. 155).

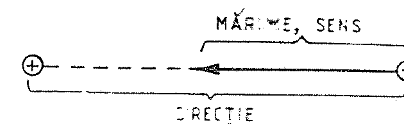
În cursul activității cardiace, numărul, dispoziția și orientarea dipolilor variază continuu. Această variație poate fi reprezentată de un vector global cardiac, ce variază continuu ca sens, mărime și direcție. Înregistrarea variațiilor vectorului electric global cardiac formează ECG.

Înțelegerea acestui fapt are la bază experimente simple (Craib, 1927), care au demonstrat faptul că deplasarea undei de excitație de-a lungul unui fragment de miocard, scufundat în ser fiziologic, poate fi cel mai bine asemănată cu migrarea unui dipol în lungul fragmentului (fig. 156).

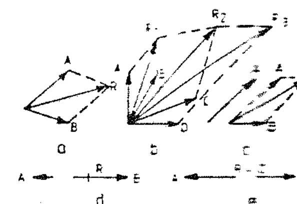
Chiar în modelele foarte simple de înregistrare a activității electrice a unui fragment de țesut scufundat într-un lichid fiziologic, aspectul înregistrării variază în funcție de plasarea electrozilor. Aceste diferențe

Fig. 155. Reprezentare vectorială.

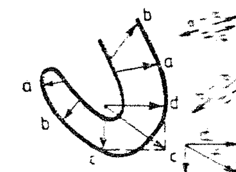
CARACTERISTICILE UNUI VECTOR



SUMAREA VECTORILOR MOMENTANI



SUMAREA VECTORILOR MOMENTANI ÎN CORD



sunt și mai evidente în cazul cordului *in situ*. Aspectul ECG variază în funcție de modul de culegere al potențialelor propagate (derivația ECG).

În electrocardiografie se utilizează două tipuri de derivații:

1. *derivațiile bipolare*, în care cei doi electrozi de culegere, unul pozitiv (explorator) și altul negativ (de referință), culeg diferențe de potențial dintre două puncte ale câmpului electric cardiac (în plan frontal);

2. *derivațiile unipolare*, în care electrodul pozitiv (explorator) măsoară diferența dintre potențialul punctului de culegere din câmpul electric cardiac și potențialul electrodului negativ (de referință), care este menținut la o valoare stabilă și cât mai apropiată de zero.

1. **Derivațiile standard bipolare ale membrelor** (fig. 157) au fost introduse în practica ECG de Einthoven (1908) sub denumirea de derivații I, II și III.

Derivația I, braț drept (—) → braț stâng (+), măsoară diferența dintre potențialul brațului stâng (VL) și cel al brațului drept (VR): D I=VL—VR.

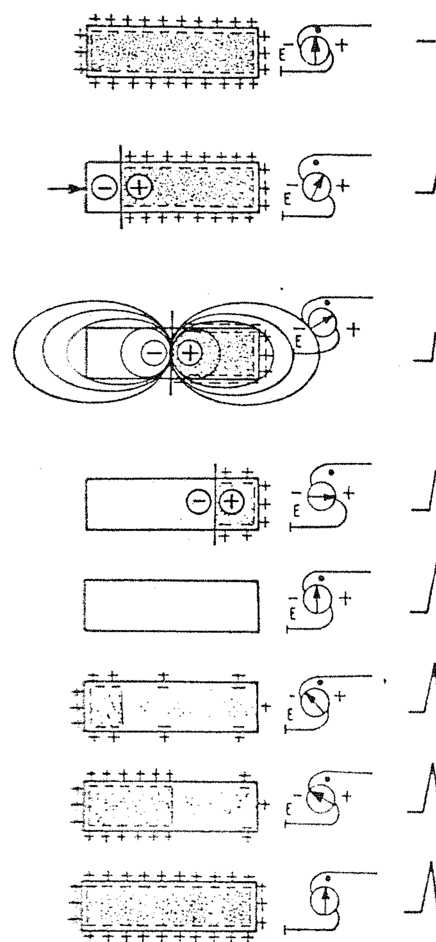


Fig. 156. Depolarizarea şi repolarizarea unui fragment de miocard inclus într-un volum conductor. Electrodul (E) este conectat la polul pozitiv al unui galvanometru. Deplasarea dipolului determină înregistrarea reprezentată.

Derivaţia II, braţ drept (+)→gamba stângă (—), măsoară diferenţa dintre potenţialul gambei stângi (VF) şi cel al braţului drept (VR): D II=VF—VR.

Derivaţia III, braţ stâng (+)→gamba stângă (—), măsoară diferenţa dintre potenţialul gambei stângi (VF) şi cel al braţului stâng (VL): D III=VF—VL.

Polaritatea electrozilor a fost astfel stabilită de Einthoven încât, în cazul în care câmpul pozitiv al dipolului cardiac cuprinde umărul stâng, să producă o deflexiune pozitivă în derivaţia I, iar, dacă se orientează spre membrul inferior stâng, să producă o deflexiune pozitivă în derivaţiile II şi III. Cu alte cuvinte, derivaţiile standard sunt astfel orientate, încât depolarizarea ventriculară să producă la normali o deflexiune pozitivă în toate derivaţiile.

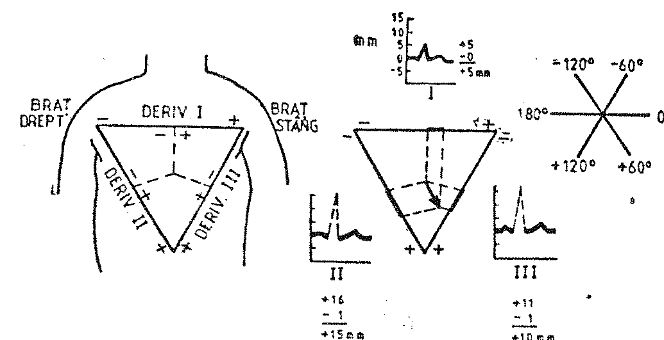


Fig. 157. Triunghiul Einthoven şi proiecţia vectorului cardiac principal pe axele derivaţiilor. Sunt reprezentate complexele ECG înregistrate în cele trei derivaţii. Sumarea undelor pozitive şi negative permite reconstituirea vectorului. Sistemul triaxial Bayley este reprezentat în dreapta.

În circuitul închis reprezentat de cele trei derivaţii standard, se poate aplica legea a II-a a circuitelor (Kirchhoff), care în circuitul Einthoven devine I—II+III=0 sau II=I+III. Deci, diferenţa de potenţial înregistrată în derivaţia a II-a este egală cu suma potenţialelor înregistrate simultan în celelalte derivaţii (regula Einthoven).

Circuitul electric reprezentat de ansamblul inimă-organism, prin care se transmit fenomenele electrice cardiace la suprafaţa corpului, este extrem de complex. Această complexitate se datorează faptului că sarcinile generate se deplasează prin inimă într-un mod spaţial şi temporal intricat, conductibilitatea electrică a diverselor ţesuturi este neuniformă, iar distanţele dintre electrozi şi inimă sunt variabile. Einthoven (1913) a propus un circuit echivalent, simplificat, care să reprezinte această complexitate. Acest circuit, cunoscut sub denumirea de triunghiul Einthoven, a devenit baza teoriei derivaţiilor, fiind utilizat şi astăzi. Folosirea sa presupune câteva aproximări fizice şi geometrice, cum ar fi:

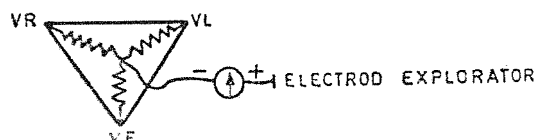
1. rădăcina membrelor: superior drept şi stâng şi inferior stâng, constituie vârfurile unui triunghi echilateral;
2. activitatea electrică a inimii în orice moment poate fi reprezentată printr-un vector cu baza în centrul triunghiului;
3. inima şi membrele se află în acelaşi plan frontal, care ar împărţi corpul în două jumătăţi egale;
4. conductibilitatea electrică a corpului este omogenă;
5. membrele comportându-se ca nişte conductori liniari, plasarea electrozilor la rădăcina lor, sau oriunde pe lungimea liniară, nu aduc diferenţe.

Uneori, în locul triunghiului Einthoven se folosește sistemul triaxial Bayley (1943), realizat prin translația laturilor triunghiului Einthoven în centrul acestuia. Sistemul triaxial este utilizat, de exemplu, pentru stabilirea axei electrice a inimii (vezi mai jos).

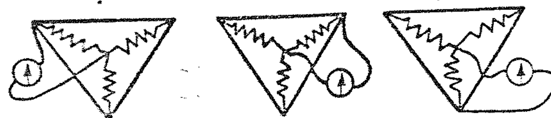
Proiecția vectorului momentan cardiac în derivațiile bipolare. ECG fiind înscrierea continuă a variațiilor vectorului cardiac global în fiecare moment, pe oricare dintre cele trei derivații se înregistrează o diferență de potențial ce corespunde ca amplitudine, direcție și sens proiecției vectorului momentan cardiac pe axa derivației respective (latura corespunzătoare a triunghiului Einthoven). Baza vectorului se proiectează pe centrul laturii, iar vârful vectorului se va proiecta coborând o perpendiculară pe latura respectivă. Mărimea diferenței de potențial înregistrate (mV) va fi egală cu lungimea proiecției de la bază la vârf, iar sensul înregistrării (pozitivă sau negativă) va fi determinat de orientarea vârfului proiecției (spre electrodul pozitiv explorator sau spre electrodul de referință negativ). Aceeași diferență de potențial, generatoare a unui vector momentan unic, va determina în cele trei derivații unde de aspect diferit, în funcție de proiecția pe axa derivațiilor respective. Înregistrările acestor unde pot servi, printr-un procedeu invers, la aflarea mărimii, sensului și direcției vectorului momentan care le-a generat.

2. **Derivațiile unipolare ale membrelor** sunt derivațiile în care electrodul explorator (+) este plasat la nivelul vârfurilor triunghiului Einthoven. Există trei derivații unipolare ale membrelor, în care se măsoară diferența dintre potențialul membrelor: superior drept (VR), stâng (VL), inferior stâng (VF) și potențialul unui electrod de referință. Se pot utiliza două tipuri de electrozi de referință (indiferenți). Primul tip, denumit și borna centrală Wilson (1934), realizează un potențial de referință de valoare 0 (fig. 158 *A, B, C*) prin unirea celor trei extremități cu ajutorul unor rezistențe foarte mari (peste 100 Mohm). Conform legii a II-a a circuitelor (Kirchhoff), suma potențialelor absolute, înregistrate la nivelul celor trei extremități, va fi: VR+VL+VF=0, rezistențele având rolul de a minimaliza diferențele dintre rezistențele celor trei electrozi aplicați pe tegument. Triunghiul Einthoven, fiind o reprezentare aproximativă a condițiilor reale, potențialul bornei centrale Wilson nu rămâne exact la valoarea 0, prezentând variații suficient de reduse pentru a putea fi neglijate.

A. BORNA CENTRALĂ WILSON.



B. DERIVAȚIILE UNIPOLARE ALE MEMBRELOR (WILSON).



C. DERIVAȚIILE UNIPOLARE AUGMENTATE ALE MEMBRELOR (GOLDBERGER).

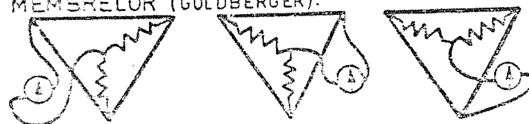


Fig. 158. Derivațiile unipolare ale membrelor.

Principalul dezavantaj al acestor trei derivații unipolare (VR, VL și VF), având ca electrod indiferent borna centrală Wilson, rămâne amplitudinea relativ mică a deflexiunilor înregistrate. În 1947, Goldberger a observat că potențialul de la nivelul unei extremități poate fi mărit (augmentat) prin simpla deconectare a membrului respectiv din borna centrală Wilson. Astfel, s-au introdus derivațiile unipolare augmentate ale membrelor (aVR, aVL, aVF), în care traseele au aceeași configurație, dar amplitudini de 1,5 ori mai mari. Aceste derivații sunt introduse în toate electrocardiografele moderne. Relațiile algebrice dintre derivațiile unipolare simple și augmentate ale membrelor sunt prezentate mai jos:

$$VR+VL+VF=0 \quad (1)$$
$$VR=-(VL+VF) \quad (2)$$
$$aVR=VR-1/2\ (VL+VF) \quad (3)$$
$$2aVR=2VR-(VL+VF) \quad (4)$$
substituind din (2)
$$2aVR=2VR+VR=3VR \quad (5)$$
$$aVR=3/2\ Vr \quad (6)$$

Proiecția vectorului momentan cardiac în derivațiile unipolare ale membrelor. În cazul derivațiilor unipolare ale membrelor, axele de proiecție ale vectorului sunt reprezentate de bisectoarele unghiurilor corespunzătoare din triunghiul Einthoven. Baza vectorului se proiectează în

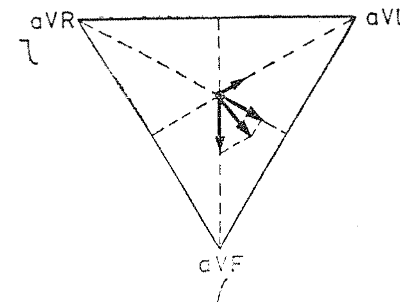


Fig. 159. Proiecția unui vector momentan cardiac pe axele derivațiilor unipolare ale membrelor.

centrul triunghiului (intersecția bisectoarelor), iar vârful se proiectează coborând o perpendiculară pe axa derivației respective (fig. 159). Amplitudinea potențialului este dată de mărimea proiecției vectorului pe axul derivației, iar sensul undei (+ sau —) este dat de orientarea vârfului proiecției. Unda este pozitivă dacă proiecția se orientează cu vârful spre latura opusă derivației în cauză și invers. Amplitudinea potențialului înregistrat de electrodul explorator (Vp=proiecția vectorului pe axa derivației) va fi egală cu produsul: E × cos θ, în care E este amplitudinea vectorului cardiac și θ este unghiul dintre vector și axa derivației.

Relațiile algebrice care leagă amplitudinea proiectărilor în derivațiile unipolare cu cele din derivațiile bipolare, așa cum rezultă din geometria triunghiulară Einthoven, sunt prezentate mai jos:

$$I=(VL-VR)\times 2=(aVL-aVR)\times 3$$
$$II=(VF-VR)\times 2=(aVF-aVR)\times 3$$
$$III=(VF-VL)\times 2=(aVF-aVL)\times 3$$

3. **Derivațiile unipolare toracale** permit înregistrarea variațiilor vectorilor cardiaci în plan orizontal și la distanțe relativ reduse de inimă. Pentru standardizarea acestor derivații, poziția electrozilor se exprimă într-un sistem de referință (grilă), format din linii verticale și orizontale, pe suprafața toracelui.

Liniile verticale se notează cu cifre arabe și sunt următoarele: 1 — sternală dreaptă; 2 — sternală stângă; 3 — parasternală stângă (la 1/2 distanței între 2 și 4); 4 — medioclaviculară stângă (vârf); 5 — axilară stângă anterioară; 6 — axilară stângă; 7 — axilară posterioară stângă; 8 — scapulară (marginea internă și vârful omoplatului stâng); 9 — paravertebrală stângă. La aceste linii se mai adaugă *3r*, *4r*, *5r* și *6r* pe hemitoracele drept, într-o poziție simetrică cu cele corespunzătoare de pe hemitoracele stâng (fig. 160).

Liniile orizontale: linia V începe în spațiul IV intercostal pe liniile verticale *1* și *2* și se continuă în spațiul V intercostal pe liniile verticale *4—9*. Liniile *v'*, *v''*, *v'''*, paralele cu *v*, sunt plasate cu 1, 2 și, respectiv, 3 spații mai sus. Sunt uneori notate cu X, Y și, respectiv, Z.

Puncte sternale: se adaugă sistemului de coordonate menționat, se notează cu VE_2, VE_1, VE, fiind situate la stânga, la dreapta și, respectiv, în centrul apendicelui xifoid.

În mod curent, în electrocardiografia clinică se utilizează derivațiile V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 și V_6 (derivații precordiale), situate la intersecția liniilor corespunzătoare din sistemul de referință. Aceste derivații explorează activitatea electrică a inimii într-un plan orizontal (fig. 161).

Centrul electric al inimii (originea comună a vectorilor cardiaci) este situat în ventriculul stâng, aproape de septul interventricular. Axa de proiecție a vectorilor, pentru fiecare derivație, va fi dreapta ce unește centrul electric al inimii cu derivația respectivă.

Proiecția vectorilor momentani cardiaci în derivațiile precordiale se realizează după aceleași reguli ca în cazul derivațiilor unipolare ale

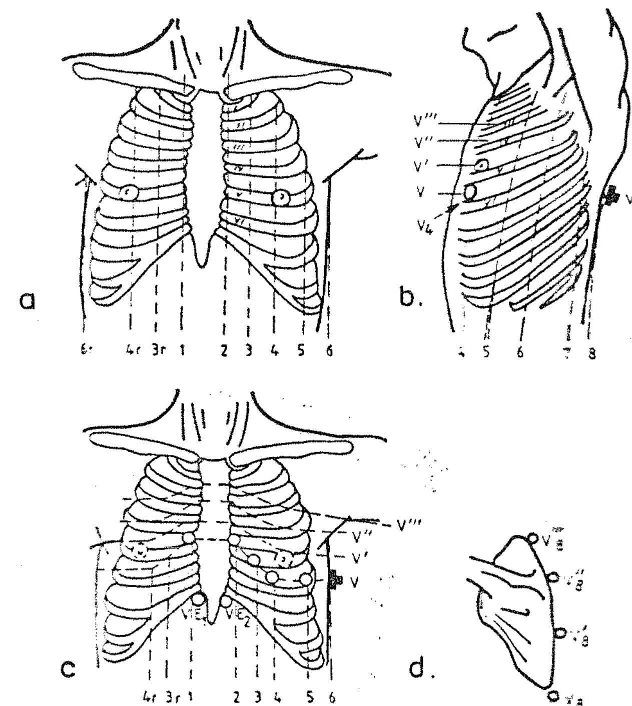


Fig. 160. Reprezentare schematică a sistemului de coordonate utilizat pentru obținerea derivațiilor toracice. Sistemul de linii verticale (a, b), orizontale (c), derivațiile scapulare (d).

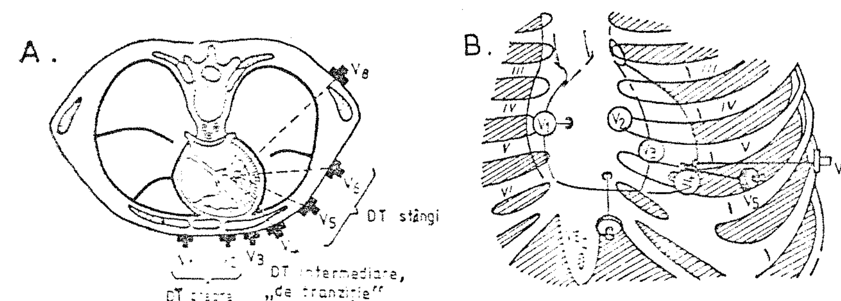


Fig. 161. Derivațiile precordiale. Reprezentarea axelor de înregistrare (A) și a proiecției electrozilor pe diferite segmente ale inimii (B). DT, derivații toracice.

membrelor. Unda înregistrată va fi pozitivă dacă proiecția se dirijează cu vârful spre electrodul explorator. Datorită distanței relativ reduse față de inimă, fiecare electrod va explora predominant porțiunea de miocard cea mai apropiată (V_1—V_2: partea mijlocie a peretelui anterior al ventriculului drept, fața dreaptă a septului interventricular; V_3: marginea anterioară a septului interventricular; V_4: vârful inimii; V_5—V_6: peretele lateral al ventriculului stâng, lateral și inferior; V_7—V_9: peretele lateral și posterior al ventriculului stâng).

4. **Alte derivații ECG:** pentru explorarea aprofundată a unor zone miocardice mai puțin accesibile, se utilizează derivațiile unipolare speciale, cum ar fi cele esofagiene, bronșice etc.

În cazul derivațiilor esofagiene (E), electrodul unipolar este inserat într-un cateter și introdus în esofag până în dreptul zonei cardiace explorate. Derivațiile poartă denumirea distanței existente între nivelul dinților și vârful electrodului explorator.

Derivația E_{35}, de exemplu, prezintă electrodul de culegere de pe fața posterioară a cordului la 35 cm de nivelul danturii.

6.5.2. ELECTROGENEZA ȘI MORFOLOGIA UNDELOR ECG

În general, traseul ECG este format din unde, segmente și intervale, a căror morfologie variază în funcție de derivație (fig. 162).

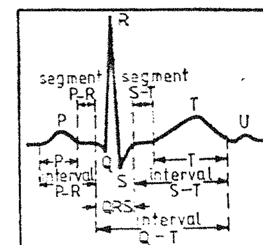
Unde. Pe ECG apar 5 deflexiuni pozitive sau negative ce se succedă în cursul unei revoluții cardiace. Unda P reprezintă sistola electrică atrială și este urmată de o succesiune de patru unde (Q, R, S și T) ce reprezintă sistola electrică ventriculară, cu fazele de depolarizare (complexul QRS) și de repolarizare (unda T).

Segmente. Sunt porțiuni de traseu cuprinse între două unde succesive. Segmentul P—Q (P—R) reprezintă timpul de conducere atrio-ventriculară, segmentul S—T izoelectric corespunde fazei de ejecție ventriculară, iar segmentul T—P corespunde diastolei electrice generale a inimii.

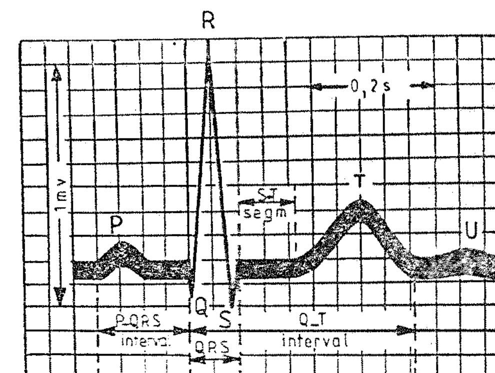
Intervale. Reprezintă durata (distanța) dintre două puncte succesive ale traseului ECG. Intervalul conține de obicei un segment și 1—2 unde. Intervalul P—Q, cuprins între începutul undei P și începutul complexului QRS, reprezintă timpul de conducere sino-ventricular; intervalul Q—T, cuprins între începutul complexului QRS și sfârșitul undei T, reprezintă sistola ventriculară electrică; intervalul P—J, în care J este punctul de joncțiune al complexului QRS cu segmentul S—T, reprezintă depolarizarea din nodulul sinusal, până la momentul depolarizării totale ventriculare; intervalele P—P sau R—P reprezintă durata revoluției cardiace și sunt utilizate pentru determinarea frecvenței cardiace pe ECG.

Unda P reprezintă proiecția în derivația respectivă a vectorului de depolarizare atrială, rezultat din sumarea a doi vectori parțiali: unul precoce (depolarizarea atriului drept) și al doilea ceva mai tardiv (depolarizarea atriului stâng). Vectorul rezultat este paralel cu axul electric

Fig. 162. ECG normală. A



B.



al inimii (orientat în jos, spre stânga și ușor spre înainte) și are amplitudinea redusă, mușchiul atrial fiind subțire.

Durata undei P este de 0,10—0,11 s (cu limita extremă inferioară de 0,08 s). Forma undei este rotunjită și uneori poate prezenta o ancoșă, dacă asincronismul celor doi vectori parțiali este mai accentuat. Amplitudinea undei variază între 0,10 și 0,30 mV.

Unda P este pozitivă în derivațiile standard (D I, D II, D III), este pozitivă și mică în aVL și aVF, negativă în aVR, pozitivă în V_1—V_2 și mai mare decât în V_3—V_4.

Segmentul P—Q este de obicei izoelectric în toate derivațiile și reprezintă momentul repolarizării atriale, care se manifestă uneori cu o deflexiune negativă Ta (mai ales atunci când segmentul este alungit). Durata segmentului este de aproximativ 0,10 s (timp de conducere atrio-ventriculară).

Intervalul P—Q este format în proporție de 50—60% din unda P și are o durată totală de 0,12—0,20 s (timp cumulat de conducere atrială și A—V). Corespunde manifestărilor electrice auriculare (electro-auriculogramă).

Complexul QRS: fiind un ansamblu de unde negative și pozitive generate de depolarizarea ventriculară, este denumit și complexul de

activare (depolarizare) ventriculară. Dacă prima undă a complexului este negativă, ea va fi denumită unda Q. Prima undă pozitivă se denumeşte R, iar prima undă negativă care îi urmează se va denumi S. Următoarele unde pozitive şi negative ale complexului vor fi denumite R′, r″ etc. şi, respectiv, S′, s″. Dacă undele au amplitudine mare, ele se denumesc cu litere mari (Q, R, S), iar dacă amplitudinea lor este redusă, cu litere mici (q, r, s). Utilizând aceste reguli de nomenclatură, complexul de activare poate fi uşor descris din punct de vedere morfologic. Trebuie însă de pe acum menţionat faptul că undele astfel denumite nu au o semnificaţie individuală directă. Reprezentând momente diferite în evoluţia vectorului cardiac momentan, aspectul acestor deflexiuni va depinde de proiecţia vectorului în axa derivaţiei considerate. De la o derivaţie la alta, proiecţia acestui vector poate fi pozitivă, negativă, amplă, redusă sau chiar nulă, generând unde cu denumirea diferită, dar cu aceeaşi semnificaţie.

Progresiunea undei de depolarizare prin ventricul determină un vector electric al cărui sens, direcţie şi amplitudine variază continuu, reprezentând sumarea instantanee şi spaţială a dipolilor locali. În evoluţia acestui vector se descriu cinci momente succesive, reprezentate fiecare printr-un vector instantaneu (fig. 163).

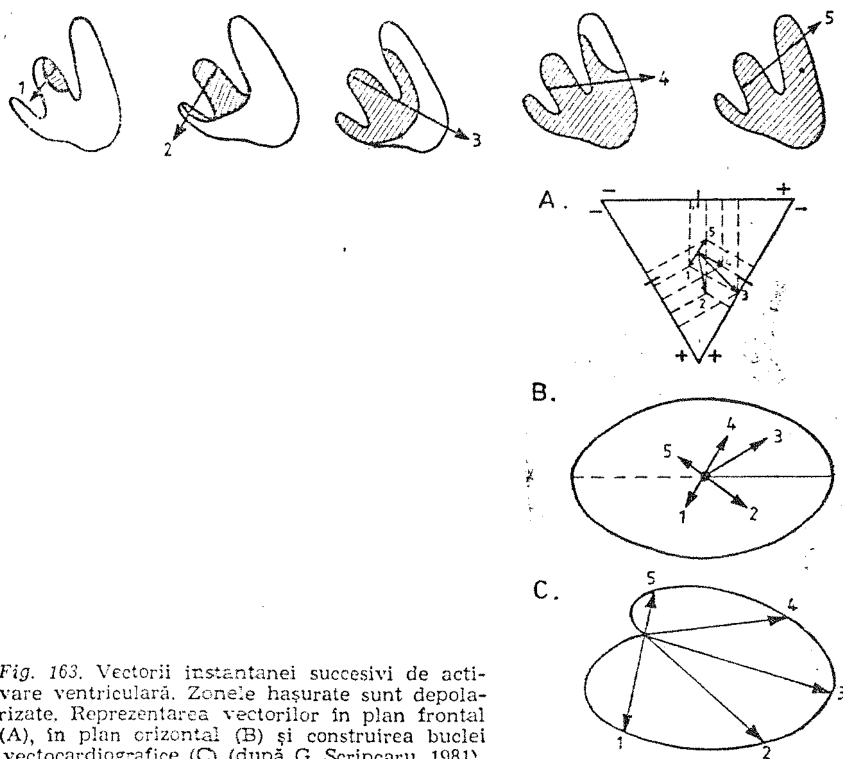


Fig. 163. Vectorii instantanei succesivi de activare ventriculară. Zonele haşurate sunt depolarizate. Reprezentarea vectorilor în plan frontal (A), în plan orizontal (B) şi construirea buclei vectocardiografice (C) (după G. Scripcaru, 1981).

Vectorul 1 reprezintă depolarizarea asimetrică a septului interventricular, la începutul activării ventriculare, care cuprinde faţa stângă a septului, progresând spre dreapta. În plan frontal se proiectează oblic de la stânga spre dreapta şi de sus în jos, iar în plan orizontal de la stânga spre dreapta şi dinapoi înainte.

Vectorul 2 reprezintă depolarizarea zonei endocardice a ventriculului drept. Vectorul se proiectează în plan frontal oblic de la stânga la dreapta şi de sus în jos, iar în plan orizontal uşor oblic spre stânga şi spre înainte.

Vectorul 3 corespunde momentului depolarizării feţei endocardice a ventriculului stâng şi a regiunii vârfului. Este orientat în plan frontal de la drepta la stânga şi de sus în jos, iar în plan orizontal spre stânga şi înapoi.

Vectorul 4 este generat de depolarizarea peretelui ventricular stâng (transversal, dinspre endocard spre epicard). În plan frontal este dirijat aproape orizontal spre stânga, iar în plan orizontal spre stânga şi înapoi.

Vectorul 5 este expresia depolarizării ventriculare terminale ce cuprinde porţiunea postero-bazală a ventriculului stâng, porţiunea bazală a septului interventricular şi conul arterei pulmonare. Vectorul rezultant este orientat în sus şi uşor spre stânga în plan frontal, iar în plan orizontal spre înapoi şi uşor spre dreapta.

6.5.2.1. Proiecţia vectorilor complexului de activare ventriculară în diferite derivaţii

Derivaţiile bipolare standard. În derivaţia I, aspectul complexului este de obicei qRs, corespondenţa vectorială fiind următoarea: q = vectorul 1; R = vectorii 2, 3, 4; s = vectorul 5=0. În derivaţiile II şi III complexul este de obicei în forma Rs, în care R = vectorii 1—4, iar s = vectorul 5. Analizând aceste date (fig. 164), se poate afirma că în derivaţiile standard, în general, unda Q (când apare) este determinată de depolarizarea asimetrică a septului interventricular, unda R corespunde

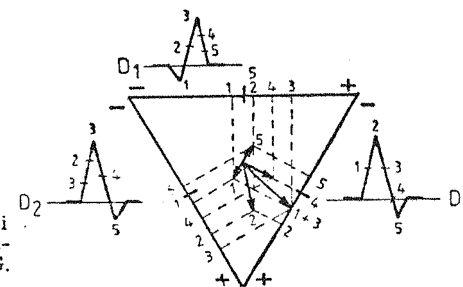


Fig. 164. Proiecţia vectorilor succesivi de depolarizare ventriculară pe derivaţiile bipolare ale membrelor (după G. Scripcaru, 1981).

depolarizării ventriculare și mai ales a vârfului, iar unda S reprezintă sfârșitul depolarizării ventriculare (mai ales a bazei).

Derivațiile unipolare ale membrelor. În aVR aspectul morfologic general este cel al unei ECG inversate: undele P și T sunt negative, iar complexul de activare are forma rSr', în care r corespunde vectorilor 1 și 2, S corespunde vectorilor 3, 4, iar r' vectorului 5. În aVL complexul are forma qR (q = vectorii 1, 2; R = vectorii 3, 4, 5), iar în aVF — forma Rs (R = vectorii 1—4; s = vectorul 5).

Derivațiile precordiale. Culeg proiecțiile vectorilor menționați în planul orizontal și în axa derivației respective. Aspectul complexului variază de la V_1 spre V_6. Unda R, de amplitudine redusă (r) în V_1, crește treptat spre V_6 (R), iar unda S, de amplitudine maximă în V_1 (S), scade spre V_6 (s). În derivațiile precordiale drepte (V_1—V_3), raportul de amplitudine R/S poate atinge valoarea din V_8, iar în derivațiile stângi (V_3—V_6) același raport se inversează, putând atinge valori de 8/1.

În general, ansamblul de unde QRS ce alcătuiește complexul de activare ventriculară are o durată de 0,06—0,10 s (activare rapidă). Amplitudinea sa este de 1—1,5 mV în planul frontal al derivațiilor I—III și aV și de până la 2 mV în derivațiile precordiale.

Segmentul S—T, delimitat între sfârșitul undei S și începutul undei T, coincide în timp cu platoul potențialului de acțiune de pe înregistrările simultane cu microelectrozi intracelulari. În această perioadă, mușchiul ventricular, total depolarizat la sfârșitul complexului de depolarizare, realizează ejecția sângelui și începe să se repolarizeze lent. Datorită echilibrului depolarizare—repolarizare, diferențele de potențial se anulează, vectorul de moment este de valoare 0, segmentul S—T fiind izoelectric. Orice denivelare ce depășește 0,1 mV (1 mm în condiții uzuale de amplificare) este considerată patologică.

Unda T corespunde repolarizării ventriculare rapide. Cum în fibrele profunde ale miocardului ventricular (subendocardice) depolarizarea este prelungită față de cele superficiale (subepicardice), repolarizarea va începe în zona subepicardică (care s-a depolarizat ultima) și va progresa spre endocard. Această particularitate a miocardului ventricular (repolarizare cu traiect inversat față de mușchiul atrial și cel scheletic) face ca vectorul electric de repolarizare ventriculară să aibă același sens cu vectorul principal de depolarizare (vectorul 3) al complexului QRS (în jos, spre stânga și înapoi). Întârzierea repolarizării în fibrele subendocardice se explică prin particularitățile membranare ale acestora (constantă de timp diferită a fluxurilor ionice), precum și prin faptul că sunt expuse la stimuli extrinseci suplimentari (presiunea și vâscozitatea sângelui, gradient termic etc.) (fig. 165 *A*, *B*).

Fiind proiecția vectorului cu orientarea menționată, unda T este pozitivă în derivațiile standard, aVL și aVF și precordiale. Are o formă rotunjită, asimetrică, cu ramul ascendent prelungit față de cel descendent. Durata undei este de 0,15—0,10 s. Amplitudinea este de 0,2—0,6 mV în derivațiile standard (I—III), unipolare ale membrelor

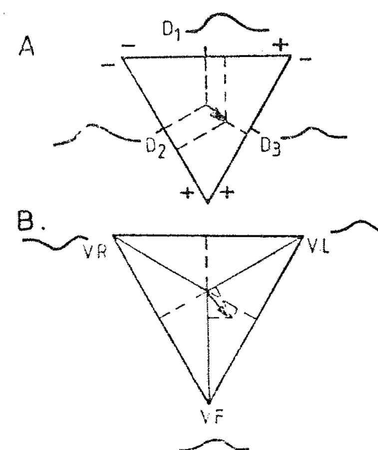


Fig. 165. Proiecția vectorului de repolarizare ventriculară pe derivațiile bipolare (A) și unipolare ale membrelor.

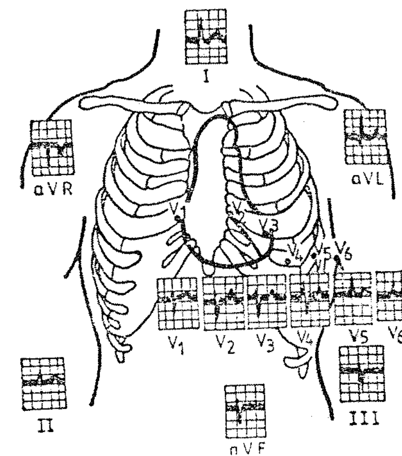


Fig. 166. ECG normală în diferite derivații.

(aV) și precordiale stângi, dar ajunge până la 1 mV în derivațiile precordiale drepte.

Intervalul Q—T reprezintă sistola ventriculară electrică (electroventriculogramă). Durata sa variază în funcție de frecvența cardiacă. La un puls de 70 bătăi/min, durata Q—T este de 0,33—0,42 s, iar la 90 bătăi/min scade la 0,29—0,37 s. La aceeași frecvență, durata este mai mare la femei decât la bărbați. La o schimbare bruscă a frecvenței cardiace *(pacing)*, durata intervalului se modifică la normali abia după minimum 10 revoluții cardiace. Cum această durată este un parametru important în explorarea funcției cardiace, determinarea valorii normale pentru subiectul în cauză are o importanță deosebită. Această determinare se poate calcula fie prin formula de calcul [de exemplu, formula Hegglin, în care (Q—T)=0,39×(R—R)±0,04 s], fie din tabele.

Unda U este o undă pozitivă ce apare inconstant după unda T. Are o amplitudine în general mică, cu un maximum de 0,15 mV în V_2—V_3. Durata undei este de 0,15—0,22 s. Este datorată unui fenomen de repolarizare tardivă a miocardului ventricular și este mai evidentă la sportivi și persoane cu hipertensiune arterială.

ECG normală în diferite derivații este prezentată în figura 166.

6.5.2.2. Axa electrică a inimii

Axa electrică este vectorul principal rezultat din sumarea vectorilor parțiali multipli ce se succedă într-un ciclu cardiac. Orientarea sa în plan frontal dă informații importante cu privire la starea morfo-funcțională

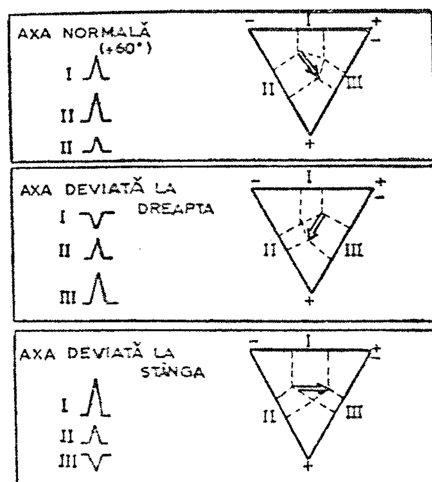
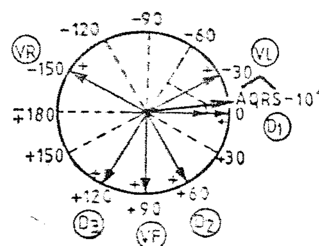


Fig. 167. Derivaţiile axei electrice ale inimii.

a elementelor miocardice care participă la depolarizare şi repolarizare. Pentru a afla axa electrică a inimii este suficientă, de regulă, determinarea axei QRS. Aceasta se poate realiza în trei moduri, folosind metoda triunghiului echilateral Einthoven, sistemul triaxial al lui Bayley sau sistemul hexaxial al lui Pallares-Cabrera. Determinarea axei electrice a inimii în funcţie de sensul şi amplitudinea QRS în derivaţiile bipolare este ilustrată în figura 167.

Ca sistem de referinţă pentru calculul şi proiecţia axei electrice se utilizează un sistem hexaxial, care combină sistemul triaxial Bayley



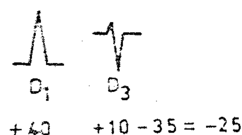


Fig. 168. Calculul AQRS plecând de la două derivaţii standard (D_1 şi D_3) şi utilizând sistemul hexaxial. Axa calculată din valorile arbitrare prezentate are o valoare de —10° (pentru fiecare axă de derivaţie, linia continuă corespunde valorilor pozitive, iar cea punctată — valorilor negative).

pentru derivaţiile bipolare cu cele trei axe de proiecţie ale derivaţiilor aVR, aVL şi aVF.

Se calculează de obicei trei axe electrice: AP — rezultând din depolarizarea atrială; AT — rezultând din repolarizarea ventriculară şi, cel mai frecvent, AQRS — rezultând din depolarizarea ventriculară. Amplitudinea undelor succesive se adună algebric pentru fiecare derivaţie şi rezultatul se reprezintă pe axa derivaţiei respective. Reprezentările de pe două derivaţii se sumează geometric, rezultanta reprezentând axa electrică a cărei orientare se exprimă în grade (fig. 168). Se consideră normale axele electrice cuprinse în cadranul 0°+80° al sistemului hexaxial, între +45° şi +60°. Axele electrice orientate între 0° şi —30° sunt orizontalizate (deviate spre stânga), iar cele între +80° şi +110° sunt verticalizate (deviate spre dreapta). Paralelă cu axa anatomică a inimii, axa electrică apare deviată la stânga în cazul obezilor şi spre dreapta la longilini.

6.5.2.3. Variaţii fiziologice ale ECG

Traseul ECG nu este identic la normali. El prezintă nenumărate variaţii posibile ce ţin de modul de activare cardiacă, de morfologia subiectului, de poziţia inimii în torace. Se descriu astfel:

a) rotaţii în jurul axului antero-posterior, ce se află în devieri ale axului electric cardiac spre stânga (orizontalizat: sarcină, obezitate, hipertrofie ventriculară stângă la sportivi) sau spre dreapta (verticalizat: cordul în „picătură“ la longilini) (fig. 169);

b) rotaţii în jurul axului longitudinal, ce pot fi rotaţii orare (S profund în D I, Q profund în D III şi deplasarea zonei de tranziţie spre stânga, în derivaţiile precordiale) şi rotaţii anterioare (Q profund în D I, cu S profund în D III şi deplasarea zonei de tranziţie spre dreapta, în derivaţiile precordiale);

c) rotaţii în jurul axului transversal cu bascularea vârfului spre înainte (în care apar unde Q profunde în D I, II şi III) şi cu bascularea vârfului spre înapoi (cu unde S profunde în D I, II, III).

Modificări fiziologice apar şi pe ECG al nou-născuţilor (tahicardie sinusală de 120—140/min, preponderenţă ventriculară dreaptă, cu devierea axului electric spre dreapta la +100°, rotaţie orară şi unde T negative în precordialele drepte).

6.5.2.4. Modificări patologice ale ECG

Faptul că practic nu există manifestare patologică la nivelul cardiac fără răsunet electrocardiografic a făcut din această metodă cel mai sigur şi mai utilizat mijloc paraclinic de investigare cardiologică. Cum analiza ECG patologice îşi are locul în tratatele de specialitate, în cele de faţă ne vom limita doar la o discuţie cu caracter exemplificativ.

Tulburări de irigaţie coronariană. Reducerea irigaţiei într-un teritoriu din miocard determină, în funcţie de gradul ocluziei şi duratei, tulburări iniţiale de ischemie, urmate de leziunea fibrelor miocardice

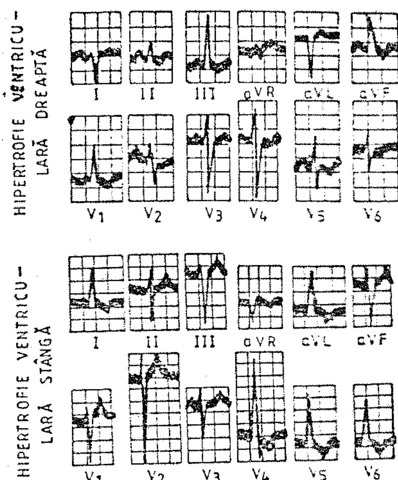


Fig. 169. ECG în hipertrofia ventriculară.

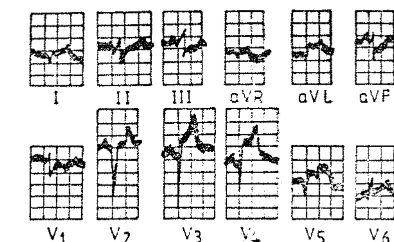


Fig. 170. ECG în infarctul miocardic anterior acut (după Brobeck, 1984).

şi, în final, de necroza ţesutului cardiac (fig. 170); în cazul ventriculului, ischemia, determinând creşterea permeabilităţii membranare a fibrelor interesate, duce la o prelungire a duratei depolarizării subepicardice. Din acest motiv, sensul vectorului de repolarizare este inversat şi apare o undă T negativă. Leziunea fibrelor, determinând o depolarizare permanentă a acestora, duce la apariţia unei diferenţe de potenţial permanente, de repaus, între zona lezată şi zonele de miocard normal. În aceste condiţii apare aşa-zisul „curent de leziune", linia de bază a ECG fiind deplasată sub nivelul normal. După ce depolarizarea a cuprins şi zona lezată, repolarizarea se va face iniţial doar până la nivelul normal, dând aspectul supradenivelat segmentului S—T.

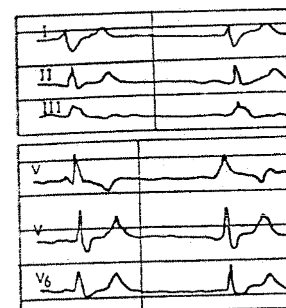
Abia după acest moment, potenţialul revine la valorile subnormale, determinate de curentul de leziune. În cazul în care zona lezată nu se poate depolariza complet, atunci supradenivelarea S—T este atât de accentuată încât continuă în platou unda R (unda Pardee). În necroză, ţesutul miocardic interesat devine inert din punct de vedere electric şi conduce pasiv spre suprafaţă (infarct transumoral) un complex QRS total inversat (aşa cum apare în zona endocardică). În infarctul acut trei zone coexistă. Necroza centrală este înconjurată de o zonă de leziune, care la rândul său este circumscrisă de ischemie. În aceste condiţii, particularităţi ECG ale fiecărei zone pot fi observate doar cu electrozi epicardici. În derivaţiile distanţate, aspectul înregistrat va include toate tulburările: undă Q profundă şi largă, supradenivelarea segmentului S—T şi T negativă. Manifestarea necrozei (Q profund) poate să nu apară când zona este redusă, inclusă complet în ţesut sănătos sau doar epi-

cardică. Localizarea infarctului se poate realiza în funcţie de derivaţia în care tulburările menţionate apar cel mai evident.

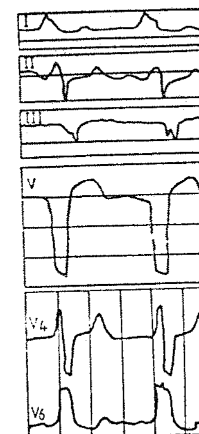
Tulburări de conducere. Blocul de ramură al fasciculului His, deşi nu alterează ritmul cardiac, modifică cursul normal al depolarizării ventriculare, alterând semnificativ aspectul complexului de activare.

Blocul de ramură dreaptă face ca depolarizarea ventriculului drept să aibă loc după depolarizarea totală a ventriculului stâng. Apare astfel un vector tardiv, dirijat anterior şi spre dreapta. Complexul de activare se lărgeşte semnificativ. În D III apare o undă Q—S amplă, în aVR şi V_1 apare un R tardiv, lărgit şi oscilant, iar în V_5—V_6 şi aVL apare o undă S tardivă şi oscilantă.

A. BLOC DE RAMURĂ DREAPTĂ



B. BLOC DE RAMURĂ STÂNGĂ



C. BLOC TOTAL A-V

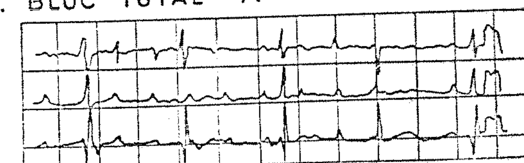


Fig. 171. Tulburările de conducere (după G. Scripcaru, 1981).

Blocul de ramură stângă întârzie depolarizarea feței stângi a septului și a ventriculului stâng. Unda Q dispare în D I, V_5, V_6. Vectorul lent și tardiv, dirijat spre stânga, determină unde R largi și oscilante în V_5—V_6. În general, undele S—S și T sunt orientate în sens invers față de QRS (fig. 171).

Blocul atrio-ventricular poate fi: incomplet (întârziere A—V cu intervalul P—R mai mare de 0,2 s); parțial (întreruperi temporare ale conducerii atrio-ventriculare, când apar unde P neurmate de complexe ventriculare); complet (disociere completă, cu ritmuri diferite ale undei P și ale complexului ventricular).

Tulburări de ritm. Cum trecerea în revistă a tulburărilor de ritm nu este posibilă, în cele de față vor fi menționate doar câteva aspecte ilustrative.

Aritmiile sinusale sunt variații ale frecvenței sinusale, legate cel mai frecvent de variațiile de tonus vagal, sincrone cu respirația. Frecvența crește în inspir și scade în expir. Ciclurile ECG normale se succedă, la distanțe progresiv crescute sau scăzute, în funcție de respirație.

Aritmiile prin stimuli ectopici atriali apar datorită prezenței unui focar de excitație extrasinusal cu frecvență crescută. Tulburarea poate apărea paroxistic, iar unda P este modificată în numeroase cazuri.

Flutterul atrial: când *pace-maker*-ul ectopic are o frecvență foarte mare, apar unde de tip P regulate ca formă și ritm (220—370/min). Ventriculul poate răspunde regulat la frecvențe mai joase (bloc atrioventricular 2/1 sau 3/1).

Fibrilația atrială: fibrele atriale se descarcă și se contractă defazat și neregulat. Unda P dispare, ritmul ventricular este neregulat.

Sistolele ventriculare ectopice: extrasistole în care depolarizarea ventriculară, determinată de un focar ectopic ventricular, duce la modificări ale configurației complexului QRST și alungirea intervalelor QRS și QT disociate de unda P (fig. 172).

Fibrilația ventriculară: activitatea ventriculară devenită haotică și disociată este lipsită de eficiență mecanică, iar pe ECG dispar complexele regulate QRST. Are consecințe letale rapide, dar se poate combate prin defibrilare medicamentoasă și mai ales prin șoc electric cu electrozi transcutanați. Până în momentul defibrilării, viața subiectului nu poate fi menținută decât prin masaj cardiac sau circulație extracorporală (pompă).

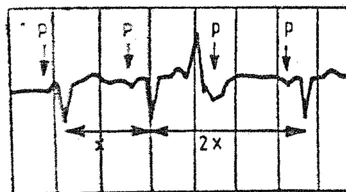


Fig. 172. Extrasistolă ventriculară cu repaus compensator.

6.5.3. VECTOCARDIOGRAFIA ȘI ELECTROCARDIOGRAFIA ENDOCAVITARĂ

Interpretarea ECG prin prisma câtorva vectori momentani reprezentativi nu trebuie să facă pe cel ce o practică să uite că, de fapt, vectorul cardiac este un continuum variabil ca sens, direcție și mărime. Această variație poate fi reprezentată unind vârfurile vectorilor cardiaci succesivi (calculați și reprezentați la scară), în centrul triunghiului Einthoven, în funcție de valorile proiecțiilor succesive pe derivațiile frontale. O astfel de reprezentare a fost realizată pentru prima oară de Mann (1920) sub denumirea de monocardiogramă. Odată cu introducerea osciloscopului cu tub catodic, astfel de operații și reprezentări au putut fi realizate electronic, direct pe ecranul osciloscopului, conectând diversele derivații la plăcile orizontale și verticale ce dirijează fasciculul de electroni. Metoda a fost denumită *vectocardiografic* și a fost realizată în cele trei planuri (frontal, orizontal și sagital), utilizând dintre derivațiile ECG descrise pe cele mai potrivite sau, în unele variante, derivații ortogonale, perpendiculare între ele (derivația orizontală transtoracică X, derivația verticală cap-picior Y, derivația sagitală stern-esofag Z). Vectocardiograma astfel obținută constă din trei bucle, ce se intersectează în același punct O și reprezintă evoluția în timp a vectorului undei P, complexului QRS și a undei T (fig. 173).

Deși utilă, vectocardiografia este mult mai puțin folosită în practică decât ECG, mai ales datorită dificultății de a stabili incidența în timp a modificărilor.

Electrocardiografia endocavitară. Este posibilă cu ajutorul electrozilor bipolari, introduși prin cateterism, și se utilizează relativ frecvent,

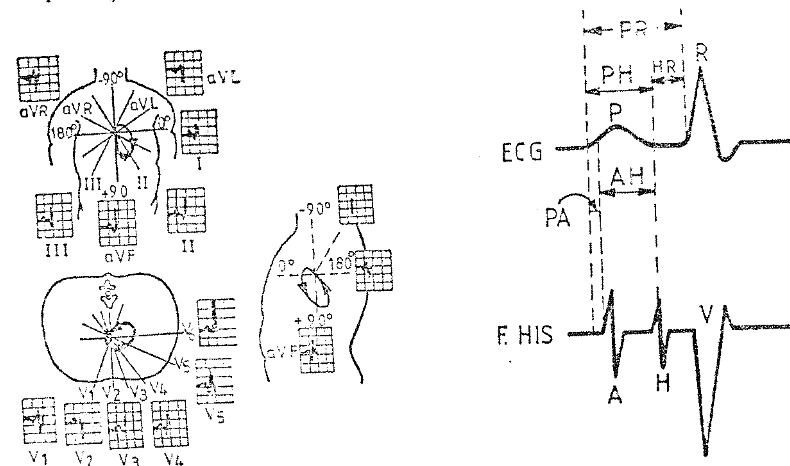


Fig. 173. Vectocardiograma (buclele P și QRS) și derivațiile corespunzătoare.

Fig. 174. Potențialul hisian raportat la ECG.

mai ales în blocuri atrio-ventriculare, în înregistrarea activității electrice a fasciculului His, a nodulului A—V și a rețelei Purkinje, concomitent cu ECG, în câteva derivații. Electrograma de fascicul His (EFH) este formată în succesiune de: (1) unda A (depolarizarea nodulului A—V); (2) unda rapidă H (transmiterea prin fasciculul His); (3) unda V (depolarizarea ventriculară) (fig. 174). Pe EFH s-au descris trei intervale succesive: (1) intervalul PA, de la începutul undei P pe ECG, până la unda A pe EFH (timp de conducere de la nodulul sinusal la nodulul A—V=27 ms); (2) intervalul AH (timp de conducere nodal A—V=92 ms) și (3) intervalul HV (timp de conducere His=41 ms). În funcție de alungirea unuia dintre aceste trei intervale, blocurile atrio-ventriculare pot fi suprahisiene (intranodale), intrahisiene sau infrahisiene.

Monitorizarea și înregistrarea continuă a ECG se poate realiza atât în serviciile de reanimare corespunzător dotate, cât și ambulator, cu ajutorul unui mic magnetofon portabil tip Holter. Pot fi obținute astfel înregistrări de lungă durată în vederea preluării sau transmiterii telefonice a eventualelor alterări electrocardiografice.

6.6. REGLAREA NEURO-UMORALĂ A ACTIVITĂȚII CARDIACE

Adaptarea activității cardio-vasculare la nevoile organismului este una dintre condițiile fundamentale ale supraviețuirii și activității normale.

În permanență, forța și frecvența contracției cardiace sunt ajustate, în vederea menținerii unui debit cardiac adecvat. Reglarea debitului cardiac se efectuează prin mecanisme intrinseci (de autoreglare) sau extrinseci (neuro-reflexe și umorale).

6.6.1. MECANISME INTRINSECI

Reglarea intrinsecă a activității cardiace este mecanismul bazic ce asigură adaptarea cordului la încărcarea impusă, în absența oricăror influențe nervoase și umorale din afară. Mecanismele intrinseci pot fi heterometrice sau homeometrice, după cum modificările debitului cardiac sunt determinate de alungirea fibrelor cardiace (legea inimii) sau respectiv de alți factori (frecvență și temperatură).

Mecanisme intrinseci heterometrice (legea fundamentală a inimii, legea Frank-Starling). Creșterea lungimii fibrelor miocardice (umplerea telediastolică) determină creșterea forței de contracție și debitul cardiac (vezi și mai sus). Un alt efect, mai puțin bine explicat, al creșterii umplerii diastolice, este accelerarea corelată a frecvenței sinusale. Se presupune că întinderea peretelui atrial, ca urmare a afluxului crescut de sânge, acționează ca un factor de stimulare asupra nodulului sinusal accelerând frecvența de descărcare.

Mecanisme intrinseci homeometrice. La aceeași lungime inițială a fibrelor, frecvența cardiacă și temperatura influențează forța de contracție. În limitele frecvențelor fiziologice, creșterea frecvenței cardiace,

determină creșterea corelată a forței de contracție. Fenomenul descris de Bowditch în 1871 (fenomenul în scară — vezi mai sus) pe inima de broască a fost confirmat și aprofundat ulterior pe inima de mamifere. Relația are mai multe aspecte. Dacă în cursul activității cardiace apare o bătaie prematură (extrasistola), forța acestei contracții este redusă. Acest efect inotrop negativ, al reducerii intervalului, este de foarte scurtă durată, fiind probabil legat de procesul de relaxare și repolarizare membranară. Micșorarea intervalului dintre sistole (creșterea frecvenței cardiace) are și efecte inotrope pozitive, de lungă durată. Contracțiile normale, ce urmează unei extrasistole, sunt mult mai ample, iar creșterile de durată ale frecvenței măresc forța sistolică. Fenomenul se explică prin acumularea de Ca^{2+} de la o sistolă la următoarea. Trebuie menționat, totuși, că, în condiții fiziologice, creșterea frecvenței nu determină creșteri liniare ale debitului cardiac. Cum durata umplerii diastolice scade și volumul telediastolic este redus, fracția de ejecție este ceva mai scăzută în tahicardiile importante. Ca urmare, debitul sistolic se reduce. Efectul inotrop pozitiv al frecvenței crescute are probabil rolul de a compensa parțial scăderile de debit sistolic (menținându-l mai aproape de normal), în tahicardiile accentuate. Hipotermia crește forța de contracție pe preparate izolate. Pe cordul *in situ*, hipotermia (sub 26°C) și pirexia (peste 43°C) reduc forța de contracție.

6.6.2. MECANISME EXTRINSECI NEURO-REFLEXE

Reglarea neuro-reflexă a activității cardiace este în mod firesc sinergică cu cea a activității vasculare. Sistemul circulator cardio-vascular reacționează ca un tot unitar la diversele solicitări din mediul extern și intern, numeroase mecanisme de reglare reflexă afectând simultan atât cordul, cât și venele. În cadrul acestor mecanisme, o serie de verigi morfo-funcționale sunt comune pentru întregul sistem:

a) zonele receptoare (reflexogene) la nivelul cărora, prin intermediul baro- și chemoreceptorilor, se aplică solicitarea ce pune în mișcare mecanismul;

b) căile nervoase aferente, ce transportă stimulii la centrii de control din SNC;

c) centrii cardio-vasculari, a căror organizare asigură ajustarea simultană a impulsurilor către cord și către vase, în funcție de nevoile organismului;

d) căi eferente simpatico-parasimpatice. Calea nervoasă eferentă este cea care deosebește cele două componente ale sistemului circulator, dictând modul specific de reacție în cadrul unor mecanisme comune de activare reflexă. Aceste mecanisme fiind discutate într-un capitol ulterior, cele ce urmează se vor referi exclusiv la componenta eferentă vegetativă, cu destinația cardiacă (fig. 175).

Inervația simpatică a inimii. Își are originea în neuronii preganglionari din coarnele laterale ale măduvei cervico-dorsale (coloana intermedio-laterală). Acești neuroni primesc eferența reglatoare de la cen-

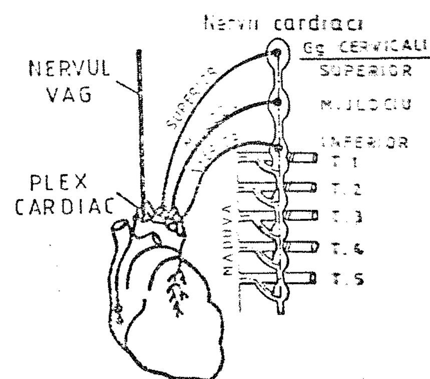


Fig. 175. Inervaţia inimii. Liniile întrerupte, fibre simpatice preganglionare.

trii cardio-vasomotori din formaţiunea reticulată bulbară şi centrii cardio-acceleratori din hipotalamus. Aceste fibre aferente sunt fie stimulatoare (adrenergice), fie inhibitoare (serotoninergice). Axonii neuronilor preganglionari medulari sunt fibre preganglionare colinergice, ce urmează traseul rădăcinii anterioare şi al trunchiului nervului spinal, pe care îl părăsesc prin ramura comunicantă albă. Pe această cale, fibrele ajung la ganglionii simpatici ai lanţului paravertebral cervical (superior şi mijlociu, stelat, primii 3—4 toracali), unde fac sinapsă cu neuronii postganglionari. Fibrele postganglionare din ganglionii cervicali formează nervii cardiaci (superior, mijlociu şi inferior) şi intră în constituţia plexului cardiac Wrisberg, prin care se distribuie la inimă. Fibrele simpaticului drept se distribuie nodulului S—A şi muşchiului atrial, controlând mai ales frecvenţa cardiacă (fibra acceleratoare), în timp ce fibrele simpaticului stâng se distribuie nodulului A—V, fasciculului His şi muşchiului ventricular, controlând forţa de contracţie (fibre augmentoare). Fibrele postganglionare simpatice din ganglionii toracici ajung direct la inimă.

Terminaţiile nervoase simpatice din miocard formează o reţea fină. Pe parcursul lor, ele prezintă varicozităţi ce conţin granule de noradrenalină, sintetizată intraneuronal. La nivelul varicozităţilor se realizează contactele sinaptice cu celulele efectoare. Noradrenalina eliberată la acest nivel acţionează asupra receptorilor specifici din membrana celulelor efectoare, determinând efectele caracteristice activării simpaticului (vezi mai jos).

Inervaţia parasimpatică a inimii. Se realizează prin fibrele preganglionare ale nervului vag, cu origine în neuronii cardioinhibitori din nucleul dorsal al vagului (planşeul ventriculului IV). Aceste fibre preganglionare lungi (colinergice) urmează traiectul nervului vag pe care îl părăsesc pentru a intra în constituţia plexurilor cardiace. Ele se termină făcând sinapsă cu neuronii postganglionari parasimpatici situaţi în grosimea peretelui atrial. Axonii acestor neuroni sunt fibre scurte, amielinice, asemănătoare cu cele simpatice. Ele fac sinapsă cu elementele efectoare fie

la nivelul varicozităţilor de pe traiect, fie prin intermediul unor butoni terminali. În ambele cazuri, în regiunea presinaptică se află vezicule de acetilcolină care se sintetizează local prin mecanismele deja descrise. Şi în acest caz, efectele stimulării se realizează prin receptori specifici (colinergici) postsinaptici. Fibrele cu origine în vagul drept se distribuie predominant nodulului S—A. Stimularea lor determină preferenţial scăderea frecvenţei şi oprirea cordului. Fibrele corespunzătoare vagului stâng se distribuie mai ales nodulului A—V şi fasciculului His. Stimularea lor determină preferenţial blocul atrio-ventricular. Dacă muşchiul atrial are o inervaţie parasimpatică colinergică relativ bogată, miocardul ventricular este sărac în fibre colinergice, fiind relativ independent de acţiunea directă a stimulării vagului. Aceeaşi observaţie este valabilă şi pentru patul coronar.

Efectele cardiace ale stimulării simpaticului şi parasimpaticului. La nivel cardiac, mediatorul fibrelor simpatice, noradrenalina, determină efectele specifice acţionând asupra receptorilor adrenergici. Beta-receptorii adrenergici, de departe predominanţi, au fost descrişi atât pe celulele miocardice, cât şi în patul coronarian. Alfa-receptorii sunt mult mai rari (doar în coronare şi nodulul S—A).

Acetilcolina, mediatorul fibrelor parasimpatice, îşi exercită acţiunile cardiace prin intermediul receptorilor colinergici de tip M (muscarinici). Rarii receptori colinergici de tip N (nicotinici) se localizează doar pe neuronii postganglionari (intramurali) parasimpatici.

Prin intermediul receptorilor menţionaţi, simpaticul şi parasimpaticul influenţează principalele funcţii cardiace, determinând adesea efecte de tip coronar (tabelul XX).

TABELUL XX

Acţiunea simpaticului (S.) şi a parasimpaticului (P.S.) asupra funcţiilor inimii

Funcţie	*P.S./S.*	*Efect*	*Receptor*	*Mecanism*
Batmotropă (Excitabilitate)	P.S.	—	M	Creşterea $gK+$ — hiperpolarizare, scurtarea PA
	S.	+	Beta	Acumularea de cAMP — creşterea $gNa+$ şi gCa^{2+}, scurtarea depolarizării diastolice
Cronotropă (Frecvenţă)	P.S.	—	M	Creşte durata depolarizării diastolice
	S.	+	Beta	Scade durata depolarizării diastolice

TABELUL XX *(continuare)*

Funcție	*P.S./S.*	*Efect*	*Receptor*	*Mecanism*
Dromotropă (Conducere)	P.S.	—	M	Crește durata depolarizării diastolice
	S.	+	Beta	Scade durata depolarizării diastolice
Inotropă (Forță contractilă)	P.S.	(atriale)	M	Scurtarea P.A. — reducerea disponibilității de Ca^{2+} pentru mecanismul contractil
	S.	+ (evidente)	Beta	Activarea glicolizei (cAMP) Creșterea influxului de Ca^{2+}
Tonotropă (Tonus)	P.S.	—	M	
	S.	+	Beta	

6.6.2.1. Interacțiuni simpatico-parasimpatice cu rol în modularea activității cardiace

Acuratețea deosebită a adaptării pompei cardiace la solicitări rezultă din interacțiunea celor două sisteme, care, acționând simultan și antagonic, realizează adaptări gradate și fine. În afara antagonismului evident exercitat direct și pe structuri efectoare prin receptori (vezi mai sus), echilibrul oscilant simpatico-parasimpatic are și alte aspecte, nu mai puțin importante. Terminațiile nervoase presinaptice prezintă receptori presinaptici inhibitori, specifici pentru mediatorul sistemului opus. Astfel, pe fibrele colinergice presinaptice există receptori alfa$_2$-adrenergici, în timp ce pe fibrele adrenergice există receptori colinergici M. În acest mod, mediatorul eliberat din terminația nervoasă nu numai că determină efectele specifice sistemului, ci determină și o reducere a eliberării mediatorului din fibrele sistemului opus (antagonism reciproc presinaptic). La aceasta poate fi adăugată și posibilitatea unei autoinhibiții presinaptice (*feed-back* negativ), în care mediatorul, ajuns în spațiul intersitițial, difuzează și activează la nivelul autoreceptorilor presinaptici (receptori colinergici M, pe fibrele parasimpatice, și alfa$_2$-adrenergici, pe fibrele simpatice), blocând propria sa eliberare. În cazul parasimpaticului, s-a descris și posibilitatea unui *feed-back* pozitiv. Acetilcolina eliberată din fibrele postganglionare poate difuza până la nivelul celulelor ganglionare, activând receptorii colinergici N stimulatori, care prelungesc eliberarea postsinaptică a mediatorului.

Un aspect deosebit de important este legat de interacțiunea celor două sisteme la nivelul central. Centrii vegetativi simpatici și parasimpatici, activați permanent de aferențele zonale reflexogene, descarcă continuu spre periferie un flux de impulsuri. Această activitate bazală continuă a fost descrisă sub denumirea de tonus simpatic și, respectiv, parasimpatic. Astfel se explică de ce, de exemplu, secțiunea vagului sau atropinizarea sunt urmate de efecte simpatice (tahicardie, creșterea forței cardiace), iar simpatectomia determină efecte parasimpatice.

Fenomenul de scăpare. Stimularea prelungită a vagului determină oprirea inimii pentru o perioadă de 4—10 s, după care activitatea cardiacă se reia, chiar dacă stimularea continuă. În explicarea acestui fenomen au fost implicate multiple mecanisme, cum ar fi: (1) umplerea ventriculului în cursul opririi diastolice reprezintă un stimul suficient pentru reluarea activității; (2) stimularea prelungită determină epuizarea rezervelor de acetilcolină; (3) stimularea prelungită determină desensibilizarea receptorilor colinergici postsinaptici care nu mai pot fi activați; (4) excesul de acetilcolină determină un *feed-back* negativ presinaptic, înlocuind propria sa eliberare; (5) în trunchiul nervului vag există și fibre postganglionare simpatice, a căror stimulare poate determina reluarea activității cardiace.

6.6.3. MECANISME EXTRINSECI UMORALE

Activitatea cardiacă poate fi modificată și ca urmare a unor semnale chimice din mediul intern. O serie de hormoni, substanțe biologic active endogene și unii produși de metabolism pot acționa asupra celulelor miocardice, adaptându-le activitatea la condiția metabolică respectivă.

Catecolaminele: adrenalina și noradrenalina din terminațiile nervoase simpatice, țesutul cromafin dispersat și medulosuprarenala acționează asupra receptorilor adrenergici menționați mai sus, determinând efectele activatoare specifice.

Insulina exercită efecte inotrop-pozitive, favorizând captarea și consumul aerob de glucoză.

Glucagonul, acționând prin receptorii specifici, activează adenilat ciclaza și producerea de cAMP, cu efecte de tip simpatic.

Tiroxina acționează mărind oxidările celulare. Are acțiuni cromotrope pozitive directe pe nodulul S—A. Acțiunea sa inotrop-pozitivă este probabil indirectă, realizându-se prin facilitarea acțiunii noradrenalinei.

Hormonii corticosuprarenali, angiotensina și serotonina determină, de asemenea, efecte inotrop-pozitive.

Hipoxia, hipercapnia și acidoza accentuate deprimă forța sistolică cardiacă, interferând mecanismul molecular contractil.

7. FIZIOLOGIA SISTEMULUI VASCULAR

Cea de a doua componentă a aparatului circulator este reprezentată de sistemul tubular închis, constituit din artere, vene și capilare. Acestea asigură transportul sângelui de la motopompa cardiacă propulsoare la nivelul diverselor țesuturi și organe și, de aici, înapoi la inimă, în vederea aprovizionării celulelor cu O_2 și nutrimente, pe de o parte, și a îndepărtării produșilor toxici de metabolism celular (CO_2, cetoacizi și alți metaboliți), pe de altă parte. Datorită dispoziției în serie a arterelor, capilarelor și venelor care aparțin marii circulații cu cele ale micii circulații, cantitatea de sânge deplasată ritmic de ventriculul stâng în circulația sistemică (generală) este egală cu cea propulsată de ventriculul drept în arterele pulmonare (fig. 176).

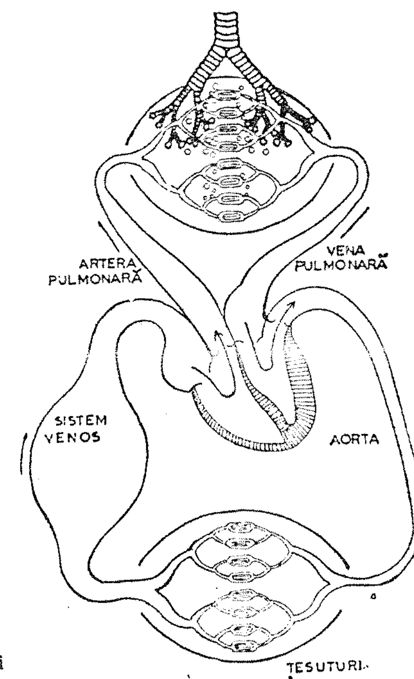


Fig. 176. Sistemul cardio-vascular al marii și micii circulații.

În timp ce vasele circulației pulmonare asigură deplasarea întregului volum sistolic între plămâni și inimă, arterele circulației generale realizează distribuția acestuia în paralel și simultan la toate țesuturile și organele prin intermediul ramificațiilor arteriale, al căror număr crește paralel cu scăderea progresivă a diametrului vaselor.

Fluxul sanguin adecvat fiecărui țesut sau organ este reglat și adaptat la necesitățile variabile ale teritoriului respectiv, prin mecanisme chimice locale și neuro-umorale generale, fără modificări importante ale circulației sistemice. La rândul lor, schimburile lichidiene dintre sânge și celulele beneficiare se efectuează la nivelul vastei rețele capilare (de aproximativ 1 000 m^2 în întregul organism), cu participarea lichidului interstițial ca punte de legătură între cele două sectoare. Cea mai mare parte din plasma interstițială este colectată la nivelul venulelor și transportată la inimă de către vene, al căror număr scade paralel cu creșterea diametrului.

Spre deosebire de artere care asigură distribuția sângelui în întregul organism, venele realizează colectarea și întoarcerea acestuia la nivelul pompei cardiace aspiro-respingătoare.

O mică fracție (1/10) din plasma interstițială va fi colectată și transportată spre inimă pe calea derivată a sistemului vascular limfatic. Ambele sectoare vasculare prezintă anumite particularități structurale ce le conferă proprietăți și roluri fiziologice distincte.

7.1. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ALE SISTEMULUI VASCULAR

Caracteristicile structurale ale diferitelor tipuri de vase sanguine (indiferent de calibrul și tipul lor) la om sunt prezentate în tabelul XXI.

TABELUL XXI

Diametrul lumenului, grosimea peretelui și suprafața de secțiune a vaselor sanguine la om

(după Gregg, 1966)

Vasul	*Diametrul lumenului*	*Grosimea peretelui*	*Suprafața de secțiune (cm^2)*
Aortă	2,5 cm	2 mm	4,5
Arteră	0,4 cm	1 mm	20
Arteriolă	30 µm	20 µm	400
Capilar	6 µm	1 µm	4 500
Venulă	20 µm	2 µm	4 000
Venă	0,5 cm	0,5 mm	40
Vena cavă	3 cm	1,5 mm	18

Din punct de vedere structural, vasele sanguine conțin un strat endotelial, adiacent lumenului, la nivelul intimei, țesut elastic sau muscular la nivelul mediei și țesut fibros adventiceal.

Endoteliul vascular este format dintr-un singur rând de celule plate de tip pavimentos. Acestea asigură integritatea peretelui vascular și suprafața internă netedă a vasului, care, atât timp cât este intactă, previne agregarea plachetară și coagularea sângelui.

În afara rolului protector și anticoagulant, celulele endoteliale par să contribuie la menținerea reactivității normale a musculaturii netede vasculare. Alterarea endoteliului vascular, de natură chimică sau mecanică, se însoțește de creșterea efectelor vasoconstrictoare ale aminelor presoare circulante, ca urmare a îndepărtării unui factor de relaxare derivat din endoteliu (EDRF). După unii autori (Furchgott, 1981), acesta ar fi o substanță de natură prostaglandinică eliberată de celulele endoteliale și prevăzută cu proprietăți vasodilatatoare, în vederea contracarării reacțiilor constrictoare exagerate ale catecolaminelor și serotoninei din sânge.

Recent s-a demonstrat că EDRF este de fapt monoxid de azot (NO) prevăzut cu acțiuni vasodilatatoare prin mecanismul formării de cGMP (Moncada, 1988).

La rândul său, monoxidul de azot este sintetizat de către celulele endoteliale din azotul terminal al L-argininei cu ajutorul unei sintetaze specifice.

Relaxarea produsă de acetilcolină a inelelor precontractate de aortă se însoțește de creșterea cGMP vascular numai în cazul preparatului cu endoteliul intact. Prin intermediul sistemului guanilat ciclază-cGMP, EDRF, identificat ca monoxid de azot, influențează atât reactivitatea vasculară la diverșii factori umorali vasoactivi (acetilcolină, bradikinină, histamină, serotonină, trombină, ATP, VIP etc.), cât și variațiile tonusului bazal al vaselor produse de stimulii mecanici sau hipoxie. Îndepărtarea endoteliului vascular, prin simplă răzuire sau prin distrugere chimică cu ajutorul colagenazei, suprimă relaxarea endotelio-dependentă a substanțelor sus-menționate. După unii autori (Bassenge și colab., 1988), endoteliul ar îndeplini rolul de veritabil senzor de flux și de oxigen, indispensabil realizării fenomenului de vasodilatație adaptativă locală. La reglarea tonusului vascular bazal participă și un al doilea factor endotelial, denumit *endotelină*. Aceasta a fost descoperită de către Janagisawa și colab. (1988) ca produs de secreție al celulelor endoteliale.

Endotelina este un peptid format din 21 de aminoacizi, prevăzut cu acțiuni puternic constrictoare. Denumită și factor endotelial constrictor (EDCF), endotelina acționează asupra tunicii medii a vaselor, determinând vasoconstricție similară cu a angiotensinei prin mecanismul activării fosfatidilinozitolului și deschiderii canalelor de calciu. Efectele sale vasoconstrictoare nu sunt afectate de blocarea receptorilor angiotensinici, dar apar antagonizate de blocanții canalor de calciu (nifedipină). Frigul, printre alți factori, stimulează eliberarea endotelinei în plasmă. Imersia mâinii în apă cu gheață crește considerabil concentrația acesteia în

sângele venos al braţului respectiv, contribuind la intensificarea binecunoscutelor reacţii vasoconstrictoare produse de frig.

Posedând capacitatea de a sintetiza şi elibera asemenea factori de modulare a reactivităţii musculaturii netede vasculare, stratul endotelial pare să îndeplinească roluri mult mai importante decât simpla izolare a masei sanguine circulante de peretele vascular propriu-zis.

La nivelul *mediei*, toate vasele, exceptând capilarele, conţin cantităţi variabile de fibre elastice, de colagen şi fibre musculare netede.

Arterele, ca vase ce pleacă de la inimă, se împart, în funcţie de predominanţa ţesutului elastic sau muscular şi de mărimea lor, în:

— artere de tip elastic sau mari;
— artere de tip muscular sau medii;
— arteriole.

Fibrele elastice formează o reţea lamelară densă, dispusă concentric, sau spiralat, mai ales în tunica medie a aortei şi arterelor mari. Acestea sunt tensionate şi alungite în timpul sistolei ventriculare, dezvoltând o importantă tensiune elastică asupra masei sanguine odată cu revenirea la lungimea diastolică iniţială.

Marea distensibilitate a arterelor elastice de la baza inimii a fost recunoscută încă din secolul trecut (Ernst Weber, 1834) şi comparată cu o veritabilă cameră hidraulică de amortizare şi compresie (Windkessel), care creşte randamentul propulsor al pompei cardiace. În timp ce ejecţia sângelui, produsă de sistola ventriculară, determină distensia aortei şi arterelor pulmonare însoţită de acumularea unei părţi din energia potenţială a cordului, reculul elastic diastolic contribuie la transformarea acestei energii în energie cinetică şi la deplasarea sângelui spre teritoriul capilar în tot restul ciclului cardiac (fig. 177).

Fibrele colagene din pătura medie şi adventicea vaselor sunt dispuse, de asemenea, spiralat, longitudinal sau dezordonat, formând o reţea fibrilară mult mai rezistentă la întindere decât fibrele elastice. Ele

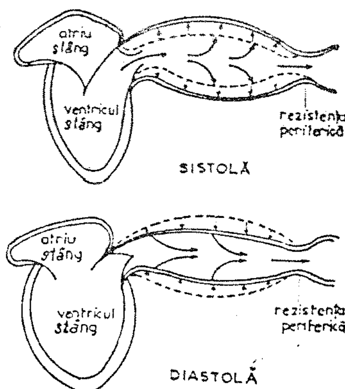


Fig. 177. Modificările sistolo-diastolice ale peretelui aortic.

exercită o contrapresiune asupra masei sanguine numai după ce vasul a suferit un oarecare grad de destindere.

Fibrele musculare netede, spre deosebire de cele elastice, predomină la nivelul tunicii medii a arterelor de calibru mijlociu şi mic, denumite şi artere de distribuţie. Fibrele musculare sunt structuri dinamice, puternic reactive, dispuse circular, ce asigură tonusul vascular bazal şi capacitatea de ajustare a lumenului vaselor şi debitului sanguin local la necesităţile variabile ale ţesuturilor şi organelor.

Ţesutul fibros se găseşte mai ales la nivelul adventicei. În plus, aceasta conţine fibre colagene de susţinere, o reţea elastică tridimensională (limitanta elastică externă), vase nutritive *(vasa vasorum)* şi filete nervoase mielinice şi amielinice.

Cele trei straturi ale arterelor (intima, media şi adventicea) sunt adaptate funcţional, la nivelul arteriolelor, pentru a realiza scăderea presiunii sanguine şi distribuţia sângelui în patul capilar. În timp ce intima este reprezentată doar de endoteliu şi limitanta elastică internă, tunica medie a arteriolelor este formată din fibre musculare netede printre care se găsesc fibre elastice şi reticulare. Adventicea este însă bine reprezentată până la nivelul locului de trecere spre capilarul arterio-venos (metarteriolă), unde persistă doar câteva celule musculare netede, formând sfincterul precapilar. Relaţiile dintre structura vaselor şi caracteristicile funcţionale ale circulaţiei sanguine în diversele sale sectoare sunt ilustrate în fig. 178.

Pe măsură ce presiunea sanguină scade, la nivelul arterelor se reduc fibrele elastice în favoarea celor musculare, pentru ca în teritoriul capilar să dispară ambele tipuri de fibre.

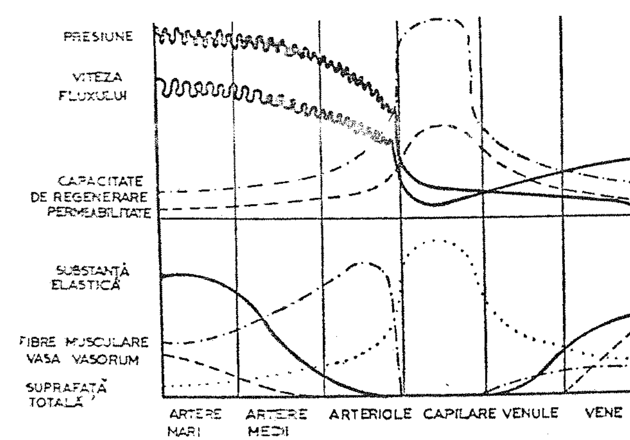


Fig. 178. Relaţie între structura şi funcţiile vaselor sanguine.

Capilarele sanguine sunt de două feluri: adevărate și arterio-venoase. Spre deosebire de capilarele arterio-venoase, capilarele adevărate sunt lipsite de elemente musculare și inervație proprie, având în structura lor numai celule endoteliale și o membrană bazală cu grosime de aproximativ 1 μm. După cum endoteliul prezintă sau nu discontinuități, capilarele se împart în continue (comune) și fenestrate. Un loc important îl dețin anastomozele arterio-venoase în anumite teritorii vasculare, cum sunt regiunea palmară, degetele sau lobulul urechii, prevăzute cu musculatură netedă și o abundentă inervație vegetativă.

În timp ce capilarele arterio-venoase au circulație de tip activ, capilarele adevărate posedă o circulație de tip pasiv, asigurată de presiunea hidrostatică și cea oncotică din vasele proximale și distale.

Venele, ca sistem vascular colector și transportor de sânge de la nivelul patului capilar la inimă, sunt formate din aceleași trei tunici descrise la artere, cu deosebirea că media este mai slab dezvoltată, lumenul apare mai mare, iar adventicea reprezintă până la 80% din grosimea peretelui venos.

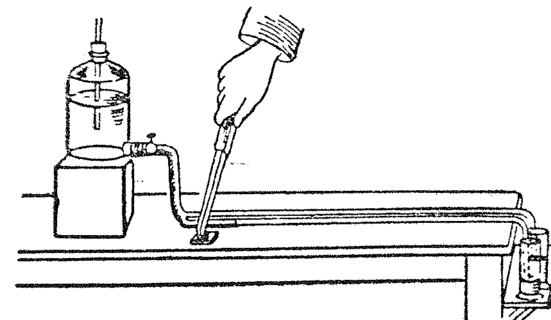
Dacă venulele, rezultate din confluarea câtorva capilare, sunt formate doar din endoteliu înconjurat de o pătură subțire de fibre reticulare și puține celule musculare netede, venele propriu-zise posedă, la nivelul tunicii medii, suficiente celule musculare orientate circular și separate de fibre elastice și fibroblaști. La rândul său, adventicea venelor conține fascicule de mușchi neted dispuse longitudinal într-o bogată rețea de țesut conjunctivo-elastic. Ca particularități topografice este de reținut că venele supracardiace sunt fibro-elastice, iar cele infracardiace sunt musculo-fibroase. De aici, venomotricitatea mai pronunțată a teritoriului venos din jumătatea inferioară a corpului.

Particularitățile morfo-funcționale ale vaselor limfatice, mai puțin structuralizate, vor fi menționate la circulația limfatică.

7.2. PROPRIETĂȚILE FIZIOLOGICE ALE SISTEMULUI VASCULAR

Predominanța țesutului elastic atât în aortă și ramurile sale, cât și în venele mari, precum și a celui muscular în restul arterelor și venelor conferă sistemului vascular următoarele proprietăți fiziologice:

— **elasticitatea**, reprezentată de capacitatea vaselor și îndeosebi a arterelor mari și venelor de a se destinde și a reveni la forma inițială, în funcție de variațiile de volum și presiune ale coloanei de sânge din interiorul lor. Prin destindere, arterele mari realizează, pe de o parte, amortizarea pulsului cardiac și creșterea randamentului inimii, iar, pe de altă parte, uniformizarea și transformarea scurgerii sacadate în scurgere continuă cu debit crescut. Ilustrativă din acest punct de vedere este clasica experiență a lui Marey: dacă se permite scurgerea unui lichid dintr-un vas printr-un tub lateral cu două brațe, din care unul este de


Fig. 179. Influența elasticității tubulare asupra debitului de scurgere.

sticlă iar altul de cauciuc, se constată că întreruperea ritmică a jetului de scurgere prin clampare determină modificări calitative și cantitative ale procesului de deplasare lichidiană prin cele două tuburi. În timp ce prin tubul de sticlă deplasarea lichidului este sacadată, prin tubul de cauciuc scurgerea se prezintă sub forma unui jet mai mult sau mai puțin continuu, cu debit crescut, în funcție de diametrul tubului (fig. 179).

Datorită elasticității arteriale, scurgerea sângelui prin arterele mici secționate are loc continuu și numai în cazul vaselor de calibru mare se face sub formă de jet;

— **contractilitatea** constă în capacitatea fibrelor musculare din mezarteră și vene de a se contracta și relaxa sub acțiunea diverșilor factori nervoși și umorali. Fenomenul cunoscut sub numele de vasomotricitate are loc îndeosebi la nivelul musculaturii netede arteriolare, care prezintă sensibilitate maximă față de factorii neuro-umorali de reglare a tonusului vascular. Prin mecanismul vasoconstricției și vasodilatației arteriolare se realizează scăderea sau creșterea tonusului vascular într-un anumit teritoriu, cu răsunetul funcțional local și general corespunzător.

Relaxarea musculaturii netede arteriolare, de exemplu, va determina pe plan local vasodilatație și creșterea fluxului sanguin în teritoriul respectiv, iar pe plan general, tendința la scădere a presiunii arteriale, ca urmare a sustragerii unei cantități de sânge din circulație. Printr-un astfel de mecanism, modificarea contractilității vasculare asigură adaptarea circulației la nevoile metabolice crescute ale musculaturii în stare de activitate și, totodată, debarasarea acesteia de cataboliții toxici rezultați din metabolismul intens muscular. Acest fenomen de adaptare a circulației la nevoile tisulare crescute poartă numele de *hiperemie funcțională* și se întâlnește la nivelul tuturor organelor în stare de hiperactivitate.

La rândul său, constricția arteriolară provoacă efectele locale și generale inverse, de tip ischemiant în teritoriul subiacent și hipertensiv în restul arborelui arterial, ca urmare a creșterii rezistenței periferice și

încărcării patului vascular supraiacent. De menționat este faptul că presiunea critică de închidere a arteriolelor, care în condiții normale variază în jurul a 20 mmHg, depinde de tonusul musculaturii netede arteriolare, subordonat inervației simpatice. Denervarea simpatică scade presiunea critică de închidere a arteriolelor la 0, iar stimularea nervilor simpatici o crește la valori de 50—60 mmHg. Datorită acestui fapt, fenomenele de predominanță simpatică din timpul stărilor emotive, expunerii la frig etc. se însoțesc adeseori de tulburări de irigație a unor teritorii vasculare.

7.3. CIRCULAȚIA ARTERIALĂ

Grație proprietăților menționate, arterele îndeplinesc în organism două mari roluri. Ele constituie mai întâi un veritabil *rezervor amortizor de contracție cardiacă* (Windkessel, după autorii germani): energia potențială acumulată în timpul distensiei sistolice va acționa în timpul diastolei asupra masei sanguine ca o veritabilă cameră de compresie, determinând deplasarea sângelui în continuare spre țesuturi; în al doilea rând, arterele îndeplinesc rol de *canale conductoare* ce asigură deplasarea sângelui de la cord la periferie, în vederea transportului de oxigen și substanțe nutritive, necesare combustiilor și activității tisulare.

7.3.1. HEMODINAMICA VASCULARĂ

Particularitățile structurale și funcționale menționate fac arterele mari să fie vase conductive, în timp ce arterele terminale și arteriolele sunt vase de rezistență. La rândul lor, venele sunt vase capacitive, prin care sângele circulă în regim de joasă presiune. Indiferent de teritoriul vascular, deplasarea sângelui prin vasele sanguine este determinată de doi principali factori: (1) diferența de presiune dintre cele două extremități ale vasului (P_1 și P_2), ca forță de împingere și deplasare a sângelui din teritoriul cu presiune înaltă spre cel cu presiune joasă; (2) rezistența pe care vasele o opun scurgerii lichidiene.

Relația dintre presiune, rezistență și debit sanguin este ilustrată în fig. 180.

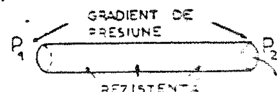


Fig. 180. Influența presiunii și rezistenței periferice asupra debitului de scurgere.

Cu cât gradientul de presiune va fi mai mare, cu atât debitul va fi mai mare. Rezistența, la rândul ei, depinde de diametrul și lungimea vasului, pe de o parte, și de vâscozitatea lichidului de scurgere, pe de altă parte.

Fenomenul de deplasare a sângelui în sistemul vascular fiind supus legilor hidrodinamicii din fizica clasică, debitul sanguin (D) este direct

proporțional cu diferența de presiune (P) și invers proporțional cu rezistența (R), după formula: $D = \frac{P}{R}$

Diferența de presiune se realizează în cazul circulației arteriale cu participarea a trei factori: cardiac, vascular și sanguin.

Factorul cardiac este reprezentat de volumul bătaie (70 ml) și, respectiv, debitul cardiac (5—6 litri), care depind de *forța de contracție a inimii, întoarcerea venoasă* și *frecvența cardiacă*. Modificarea unuia din acești trei termeni atrage după sine variații în plus sau în minus ale debitului cardiac, cu răsunetul corespunzător asupra presiunii cu care sângele circulă prin artere, așa cum se va vedea în continuare.

Factorul vascular, dependent de elasticitatea și motricitatea vaselor, constituie ceea ce în termeni consacrați poartă numele de rezistență periferică. Aceasta privește în mod predominant arterele terminale și arteriolele și, în mai mică măsură, teritoriul capilar și venulele.

Rezistența vasculară, așa cum am arătat, este în funcție de lungimea și diametrul vasului, precum și de vâscozitatea sângelui: cu cât un vas este mai lung, cu atât rezistența sa este mai mare și debitul de scurgere devine mai mic și invers. Influența lungimii vasului asupra debitului de scurgere este prezentată în fig. 181.

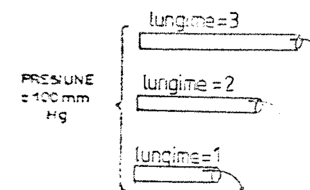


Fig. 181. Influența lungimii vasului asupra debitului de scurgere.

Cum lungimea vaselor rămâne aceeași, modificările de diametru reprezintă principalul factor de variație a rezistenței periferice. Creșterea diametrului, determinând scăderea rezistenței periferice, se însoțește de valori crescute ale debitului de scurgere. Fenomene inverse, de scădere a fluxului sanguin, se vor produce ca urmare a creșterii rezistenței periferice, indusă de reducerea diametrului vascular.

Rezistența la flux poate fi calculată în funcție de debitul sanguin local și diferența de presiune din vasul respectiv și exprimată în unități de rezistență periferică (URP).

Rezistența periferică totală are valoarea medie de 1 URP, cu variații în plus sau în minus între 0,2 și 5 URP; rezistența pulmonară totală este doar de 0,14 URP, cu variații între 0,04 și 1 URP.

Conform legii lui Poiseuille, debitul de scurgere prin tuburi liniare este invers proporțional cu lungimea tubului (l) și vâscozitatea lichidului (V), și proporțional cu presiunea (P) și diametrul (d) la puterea a patra.

$$D = \frac{P \times d^4}{l \times V}$$

Faptul este uşor de înţeles dacă se ţine seama că volumul şi viteza de scurgere a lichidului circulant cresc în proporţie geometrică, odată cu creşterea suprafeţei de secţiune a vasului, ca urmare a reducerii rezistenţei create de fricţiunea straturilor laminare ale undei lichidiene de pereţii vasculari.

Fenomenul de creştere a debitului de sânge dintr-un vas în funcţie de diametrul acestuia poartă numele de conductanţă.

Conductanţa, ca reciprocă a rezistenţei vasculare, creşte, în condiţiile unei presiuni date, proporţional cu diametrul vasului multiplicat de patru ori. Simpla dublare a diametrului determină creşterea de 16 ori a debitului. În condiţiile creşterii diametrului vascular de patru ori, debitul de scurgere va creşte de 256 de ori, aşa cum se poate vedea în fig. 182.

Fenomene inverse, de reducere până la suprimare a fluxului sanguin, se vor produce în cazul reducerii progresive a diametrului vascular.

Aşadar, mici variaţii ale diametrului vaselor sunt capabile să determine importante modificări în plus sau în minus ale debitului de scurgere, ca urmare a influenţării conductanţei vasculare.

Complianţa sau *capacitanţa*, spre deosebire de *conductanţă*, se referă la efectele presiunii asupra distensibilităţii şi volumelor vasculare. Vasele sanguine, fiind distensibile, vor suferi modificări semnificative nu numai ale diametrului, ci şi ale volumului lor, ori de câte ori vor apărea variaţii într-un sens sau altul ale presiunii intravasculare.

În funcţie de gradul de distensibilitate şi volumul unui vas se poate calcula complianţa acestuia. Produsul dintre cele două variabile reprezintă distensibilitatea maximă sau complianţa vasculară. Cum venele sunt de 6—8 ori mai distensibile decât arterele şi au un volum de trei ori mai mare decât acestea, complianţa venoasă este de aproximativ 24 de ori mai mare decât a arterelor. Datorită acestui fapt, modificările de presiune vor influenţa într-o măsură mult mai mare complianţa venoasă decât pe cea arterială. Mai exact, creşterea presiunii dependentă de volum va fi de 24 mmHg în artere pentru fiecare mmHg din teritoriul venos. Venele, fiind capabile să stocheze mari cantităţi de sânge fără modificări importante ale presiunii venoase, sunt denumite şi arii de depozit ale circulaţiei. La nivelul acestora se găsesc 2 500—2 800 ml de sânge, în timp ce arborele arterial conţine doar 700—750 ml de sânge.

Curba volum-presiune la nivelul segmentelor arterial şi venos ale arborelui vascular este redată în fig. 183.

Atât stimularea, cât şi inhibiţia simpatică, modificând tonusul musculaturii netede vasculare, influenţează curbele respective cu răsunet corespunzător asupra fluxului sanguin dintr-un anumit teritoriu, în vederea depozitării sau deplasării sângelui în alte sectoare ale organismului. Ca exemplu se poate da creşterea tonusului simpatic în teritoriul venos din timpul hemoragiilor pentru a reduce dimensiunile sistemului vascular şi a menţine funcţia circulatorie în limite mai mult sau mai puţin normale.

Complianţa întârziată a vaselor, sau *relaxarea de întindere*, constă în pierderea unei părţi din presiunea intravasculară după o perioadă de câteva minute de la întinderea progresivă a peretelui vascular. Fenomenul

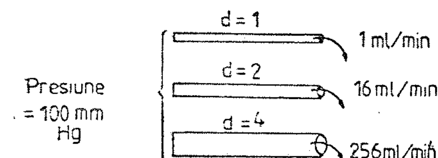


Fig. 182. Influenţa diametrului (d) asupra debitului de scurgere.

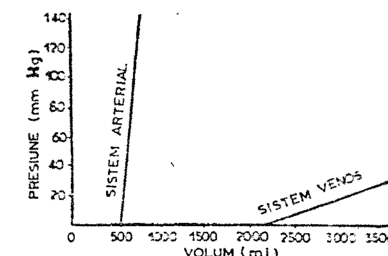


Fig. 183. Curba volum-presiune a sistemelor arterial şi venos.

apare mai slab în artere şi mai evident în teritoriul venos în urma distensiei elastice a venelor ori de câte ori volumul sanguin creşte. Dacă se înregistrează presiunea intravasculară dintr-un segment de venă închis la ambele capete, introducerea unei noi cantităţi de sânge va determina creşterea presiunii, urmată de tendinţa la revenire a acesteia fără modificarea volumului. Complianţa întârziată funcţionează şi în sens invers, dacă volumul sanguin scade în urma unor hemoragii. Restabilirea parţială a presiunii cu ajutorul complianţei întârziate este ilustrată în fig. 184.

La baza complianţei întârziate stau procese fizico-chimice de rearanjare a legăturilor existente între filamentele de actină şi miozină, care permit glisarea lentă a acestora, revenirea parţială la poziţia iniţială şi reducerea stării de tensiune parietală. În felul acesta, variaţiile de complianţă vasculară devin mijloace eficiente prin care vasele se adaptează la diversele condiţii de suprasolicitare locală şi generală a funcţiei circulatorii fără consecinţe brutale asupra presiunii sanguine (efectul Bayliss).

Factorul sanguin de influenţare a hemodinamicii este reprezentat de către vâscozitate, pe de o parte, şi de volumul de sânge circulant, pe de altă parte.

Vâscozitatea, dependentă mai mult de prezenţa elementelor figurate suspendate în plasmă şi mai puţin de conţinutul în proteine a acesteia, constituie unul din principalii factori determinanţi ai rezistenţei periferice, alături de lungimea şi diametrul vaselor. Ilustrativ din acest punct de vedere este faptul că vâscozitatea plasmei apare doar de 1,2—1,3 ori mai mare decât a apei, iar aceea a sângelui este de 2,4 ori mai crescută decât a plasmei.

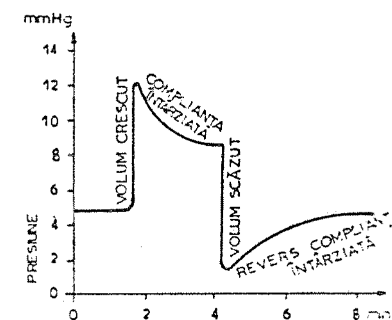


Fig. 184. Efectul presiunii intravasculare asupra complianţei.

Principalul factor de producere şi menţinere a vâscozităţii este ra-

portul eritro-plasmatic (hematocrit). Acesta reprezintă valori mai ridicate în vasele mari decât în cele cu diametrul mic, cum sunt arteriolele, capilarele și venulele. La aceasta se adaugă tendința hematiilor de a se acumula în zona axială, centrală, a coloanei de sânge, în condițiile normale ale scurgerii laminare. Creșterea concentrației globulelor roșii din sânge, intensificând procesul de fricțiune dintre acestea și pereții vasculari, se însoțește de creșterea rezistenței periferice. De aici, efortul cardiac suplimentar pentru a asigura un flux sanguin adecvat la periferie, precum a pacienților cu poliglobulie hipoxică de altitudine. Însăși capacitatea limitată de deformare a hematiilor la nivelul capilarelor poate interveni ca factor de creștere a rezistenței la flux și de reducere a vitezei de circulație în teritoriul arteriolo-capilar. Peste 70% din rezistența periferică totală se datorește de altfel rezistenței mari de la nivelul arterelor terminale, arteriolelor și capilarelor. În anemii, din contră, numărul hematiilor scăzând, viteza de circulație a sângelui crește, ca urmare a reducerii vâscozității, iar presiunea sanguină are tendință la scădere.

Volumul sanguin intervine cu rol determinant în asigurarea umplerii diastolice și debitului sistolic, pe de o parte, și în menținerea presiunii sanguine statice la o valoare ușor pozitivă (6—10 mmHg), pe de altă parte. Corespunzând gradului de umplere a sistemului vascular în absența activității contractile a inimii, presiunea sanguină statică, denumită și presiunea medie de umplere, contribuie la deplasarea sângelui din sistemul venos spre atriul drept, afectând indirect cantitatea de sânge propulsată de ventriculul stâng în marea circulație.

Arterele, ca vase de rezistență, conțin doar 18% din volumul total (15% în artere, 3% în arteriole), sistemul venos, fiind teritoriul de capacitanță, stochează până la 75% din volumul sanguin. Capilarele, deși prezintă o suprafață de secțiune enormă, fiind scurte, conțin doar 7% din volumul sanguin total. În timpul fiecărei bătăi cardiace, o parte din volumul sanguin este propulsat spre teritoriul capilar, după care revine pe cale venoasă în sectorul arterial al marii și micii circulații, în vederea reluării ciclului. Contrar volumului, rezistența vasculară este dată în proporție de peste 65% de teritoriul arterial (fig. 185).

Tipul de scurgere. În condiții fiziologice, scurgerea sângelui este laminară și paralelă cu axul vasului atât timp cât acesta se prezintă ca un tub cilindric rectiliniu. Viteza este mai mare în centrul decât la periferia coloanei de sânge, datorită aderenței stratului lichidian vâscos peri-

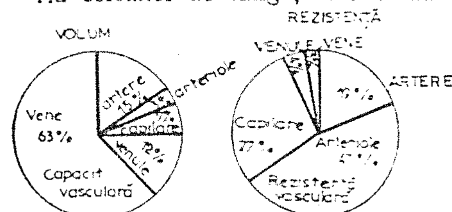


Fig. 185. Volumul și rezistența la flux în circulația sistemică.

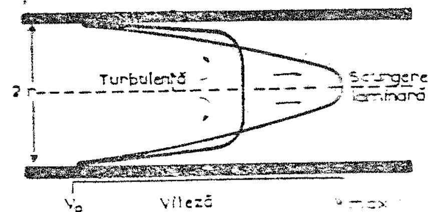


Fig. 186. Scurgerea laminară și turbulentă. 2r, diametrul vasului.

feric de peretele tubului de scurgere și frecării păturilor lichidiene concentrice. Distribuția parabolică a diferitelor viteze de scurgere pe o secțiune longitudinală cu un maximum axial este prezentată în fig. 186.

Datorită vitezei mari de deplasare a undei lichidiene, la nivelul suprafețelor rugoase, cudurilor, stenozelor sau anevrismelor, scurgerea poate deveni turbulentă, determinând apariția unor *sufluri*, ca manifestare stetacustică vasculară. În astfel de cazuri, particulele lichidiene nu se mai deplasează paralel cu axul vasului, ci sunt orientate perpendicular, dând naștere unor adevărate vârtejuri, care reduc viteza de deplasare a sângelui, așa cum se poate vedea în figură. Tipul de scurgere poate fi apreciat în funcție de numărul (indicele) Reynold, cu valoare normală sub 2 000.

O turbulență tranzitorie evidențiată de creșterea numărului Reynold (raportul între viteza de scurgere și vâscozitate) peste 2 000 se constată frecvent în partea proximală a aortei și arterelor pulmonare în timpul perioadei de ejecție. Dacă viteza de scurgere crește (cum este cazul eforturilor fizice) sau vâscozitatea scade (în anemii), turbulența poate apărea în toate arterele mari.

Viteza de scurgere a sângelui depinde de diametrul vasului, fiind cu mult mai mare în vasele mari decât în cele de calibru mic. Din cauza flu-

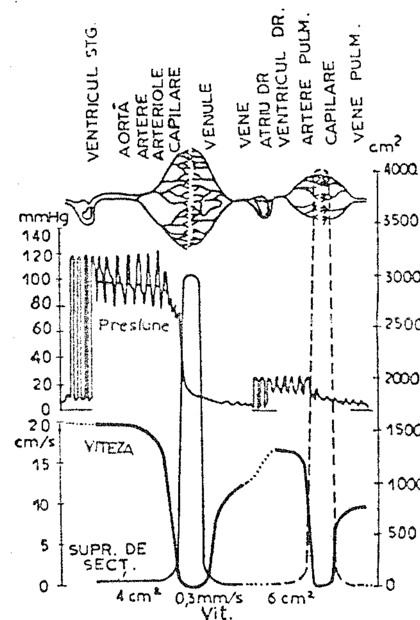


Fig. 187. Relațiile dintre presiune, suprafața de secțiune și viteza de scurgere.

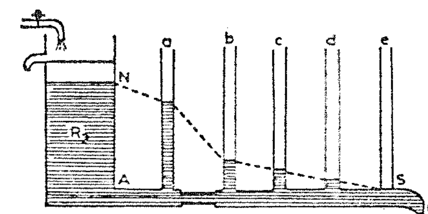


Fig. 188. Scăderea presiunii și vitezei de scurgere prin conducte cu calibru neuniform. R_2, rezervor. a, b, c, d, e, conducte cu calibru uniform; între a și b, calibru îngustat.

xului discontinuu, viteza prezintă, de asemenea, o valoare mai ridicată în timpul sistolei decât al diastolei, mai ales în aortă și arterele mari. Dacă în sistolă deplasarea sângelui se realizează la nivelul aortei cu o viteză de 0,4—0,5 m/s, în timpul diastolei aceasta scade până la 0,2 m/s. Atât viteza de scurgere sistolică, cât și cea diastolică, denumită și viteză medie a fluxului, suferă importante modificări în plus sau în minus în funcție de forța de contracție a inimii, gradientul de presiune și debitul cardiac.

Cel de al doilea factor important de influențare a vitezei de deplasare a sângelui prin sistemul vascular este reprezentat de suprafața de secțiune a vaselor. Între scurgere și suprafața de secțiune a unui vas oarecare există relații de proporționalitate inversă. Viteza de scurgere scade progresiv pe măsură ce sângele ajunge la nivelul arterelor terminale și arteriolelor, atingând valoarea cea mai joasă de 0,3 mm/s la nivelul capilarelor (de o mie de ori mai mică decât în aortă). Datorită suprafeței mari de secțiune, timpul de trecere a sângelui printr-un capilar de lungime medie (0,5—1 mm) este de aproximativ 2,5 s. Relația dintre suprafața de secțiune totală, presiune și viteza de scurgere este prezentată în fig. 187.

Scăderea vitezei de scurgere este liniară în vasele ce au calibrul uniform și bruscă în cazul vaselor ce au calibrul neuniform, așa cum demonstrează clasica experiență a lui Bernouilli (fig. 188).

Vasele sanguine fiind conducte cu calibrul neuniform, presiunea și scurgerea nu scad liniar, ci relativ brusc, cea mai brutală scădere producându-se la nivelul teritoriului arteriolo-capilar.

Rezistența mare a acestuia, reducând atât presiunea, cât și viteza de scurgere a sângelui, de aproape 1 000 de ori, asigură timpul necesar schimbărilor lichidiene și nutritive dintre sânge și țesuturi.

Debitele de scurgere variază mult de la un organ la altul, precum și de la starea de repaus la cea de activitate. De la cei 5—6 litri de sânge, care reprezintă debitul cardiac de repaus, se poate ajunge la 20—30 de litri în condiții de efort. Distribuția sângelui în cele două situații este schematizată în fig. 189.

De remarcat că în timp ce organele abdominale prezintă o scădere a debitului sanguin în condiții de efort intens, inima, musculatura scheletului și pielea primesc cantități mult mai mari de sânge în unitatea de timp, pe seama creșterii vitezei de circulație și a deplasării unei importante părți din masa sanguină spre organele hiperactive.

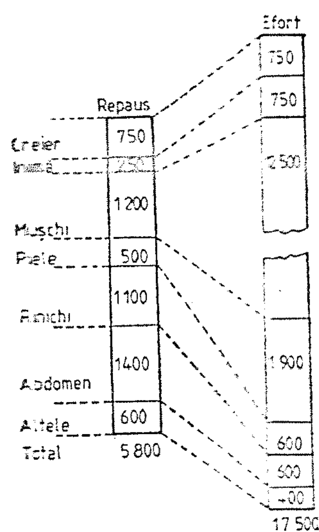


Fig. 189. Distribuția sângelui în repaus și efort.

Metodele de determinare a cantității de sânge care trece printr-un punct oarecare al arborelui vascular sunt numeroase, începând cu tehnicile sângerânde clasice, bazate pe utilizarea rotametrelor, hemodromometrelor și traductoarelor electromecanice racordate la vasul respectiv și sfârșind cu metodele nesângerânde, pletismografice, debitmetrice și electromagnetice moderne. De o mare fidelitate sunt debitmetrul electromagnetic și debitmetrul ultrasonic Doppler. Acestea sunt capabile să înregistreze și variațiile fluxmetrice pulsatile mici și rapide.

7.3.2. PRESIUNEA ARTERIALĂ

Forța exercitată de masa sanguină asupra pereților arteriali sub influența activității contractile ritmice a inimii, în vederea deplasării sângelui în arborele vascular închis, poartă numele de presiune arterială. Între fenomenul presional lichidian și gradul de tensionare a peretelui vascular arterial existând relații de directă proporționalitate, cele două fenomene pot fi exprimate fie sub formă de presiune sanguină, fie de tensiune arterială. Datorită acestui fapt, valoarea fenomenului parietal este sensibil egală cu a celui lichidian și invers. De aceea, determinarea presiunii cu care sângele circulă prin artere poate fi realizată la nivel parietal sub forma tensiunii arteriale sau la nivelul coloanei lichidiene propriu-zise în cazul presiunii sanguine. De altfel, mijlocul cel mai comod de apreciere a presiunii sanguine din artere îl constituie măsurarea tensiunii arteriale.

Arterele fiind distensibile, pomparea ritmică a sângelui este pulsatilă și fluctuantă, cu presiune mai mare în timpul sistolei decât al diastolei. La nivelul arterelor mari și mijlocii, de exemplu, presiunea arterială atinge valori de 120—140 mmHg în timpul sistolei și de 70—90 mmHg în diastolă, cu o medie de aproximativ 100 mmHg. Regimul de presiune înaltă din sistemul arterial reprezintă astfel rezervorul permanent de presiune hidrostatică ce asigură forța necesară de propulsie și deplasare continuă a masei sanguine spre teritoriul de schimb arteriolo-capilar al microcirculației.

Atât presiunea sistolo-diastolică, cât și presiunea arterială medie scad progresiv pe măsură ce sângele ajunge la nivelul vaselor cu diametru din ce în ce mai mic datorită rezistenței periferice crescânde. Scăderea presiunii în fiecare segment al arborelui vascular este direct proporțională cu rezistența periferică a segmentului respectiv.

Arteriolele, prezentând rezistența vasculară cea mai mare, produc scăderea cu aproximativ 50% a presiunii sanguine. La nivelul acestora, presiunea arterială medie scade la 50—55 mmHg, pentru ca în sectorul proximal (arteriolar) al capilarelor să ajungă la 30—35 mmHg, iar în cel distal (capi-

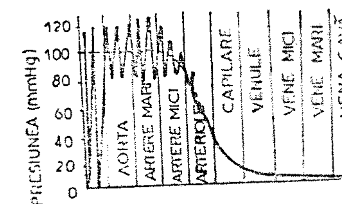


Fig. 190. Presiunea sanguină în diferite sectoare ale circulației sistemice.

larul venos) să atingă doar 10—12 mmHg. Scăderea presiunii continuă în teritoriul venos al circulației de întoarcere, prezentând valori minime de până la 0 sau chiar —2 mmHg în atriul drept (fig. 190).

Grație acestor diferențe mari de presiune, deplasarea sângelui cu viteze și debite variabile se realizează din teritoriile vasculare cu presiuni ridicate spre cele cu presiuni joase, respectiv de la ventriculul stâng la atriul drept în cazul circulației sistemice și de la ventriculul drept la atriul stâng în cazul micii circulații, pulmonare.

7.3.2.1. Factorii determinanți ai presiunii arteriale

Așa cum s-a menționat deja, presiunea cu care sângele circulă în segmentul arterial al arborelui vascular depinde de forța de propulsie a cordului, de masa sanguină circulantă și de rezistența vasculară periferică. În mod schematic, factorii determinanți ai presiunii arteriale pot fi împărțiți în factori fizici și factori fiziologici.

Din prima categorie, a factorilor fizici, fac parte volumul sanguin și structurile elastice ale sistemului arterial.

La rândul lor, factorii fiziologici sunt reprezentați de volumul bătaie, frecvența cardiacă, debitul cardiac și rezistența periferică. Factorii fiziologici acționând prin intermediul unuia sau ambilor factori fizici, forța generată de cord în timpul contracției ventriculare va fi întreținută de elasticitatea arterelor mari (complianța arterială) și reglată de rezistența periferică a vaselor mici.

Inima, ca organ propulsor, intervine prin debitul cardiac, dependent, la rândul său, de forța contractilă a miocardului, de frecvența cardiacă și de întoarcerea venoasă. Cu cât umplerea diastolică este mai bună, cu atât forța de contracție va fi mai mare și debitul sistolic mai crescut, cu răsunet corespunzător asupra debitului cardiac și presiunii arteriale.

Scăderea forței de contracție a inimii în insuficiența cardiacă, reducând debitul bătaie, va predispune la hipotensiune, paralel cu tulburarea hemodinamicii circulatorii.

Creșterea debitului cardiac produsă de efort sau tahicardia emotivă predispun, din contră, la hipertensiune arterială.

La rândul său, întoarcerea venoasă, asigurând umplerea diastolică, deține un rol important în producerea variațiilor de debit sistolic și, prin intermediul acestuia, ale presiunii sanguine sistolo-diastolice. Cu cât întoarcerea venoasă va fi mai mare, cu atât umplerea diastolică și cantitatea de sânge propulsat în timpul sistolei în sistemul arterial vor fi mai crescute și presiunea diferențială sistolo-diastolică (presiunea pulsului) mai amplă. Amplitudinea presiunii pulsului depinde și de complianța (distensibilitatea maximă) sistemului arterial. Cu cât complianța va fi mai mare, cu atât creșterea presiunii sub influența volumului bătaie va fi mai mică. Scăderea complianței arteriale la vârstnici de cauză aterosclerotică se însoțește de regulă atât de suprasolicitarea cordului, cât și de creșterea presiunii pulsului.

Timpul de ejecție a sângelui din cord în vasele mari afectează, de asemenea, presiunea pulsatilă arterială. În timp ce ejecția rapidă cauzează creșterea presiunii pulsului, propulsia lentă a aceluiași volum de sânge în aortă va determina variații mai mici ale presiunii diferențiale sistolo-diastolice.

În sfârșit, conductele vasculare pot modifica volumul bătaie în funcție de cantitatea de sânge care a trecut din artere în vene, ca factor important al întoarcerii venoase și umplerii diastolice.

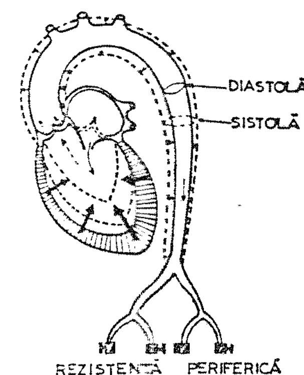


Fig. 191. Rezistența la flux a arborelui vascular arterial.

Așadar, factorii care afectează presiunea arterială prin intermediul pompei cardiace sunt multipli, începând cu forța și frecvența de contracție a inimii și sfârșind cu întoarcerea venoasă și calitatea peretelui vascular.

Rezistența conductelor vasculare reprezintă cel de al doilea factor determinant al presiunii arteriale. Depinzând de diametrul vaselor și de elasticitatea și vasomotricitatea acestora, forța oponentă a aortei și vaselor mari este neglijabilă. Rezistența crește considerabil la nivelul arterelor terminale, arteriolelor și, într-o măsură mai mică, în capilare și venule. Ansamblul acestora constituie vasele de rezistență. Cea mai mare rezistență la flux o prezintă însă regiunea precapilară, cu lumen arteriolar mic și perete muscular bine reprezentat (fig. 191).

Aceasta conferă aproape 50% din rezistența întregului arbore vascular, datorită suprafeței mari de contact și vasomotricității intense, întreținută pe cale neuro-umorală multiplă. Orice modificare a tonusului arteriolar va determina variații ale irigației sanguine locale cu răsunet tensional adeseori general. În cazul unei vasoconstricții arteriolare de natură simpatică, de exemplu, presiunea sanguină va prezenta valori mai ridicate în segmentul vascular dinaintea locului de îngustare a vaselor, ca urmare a reducerii patului vascular general, și un nivel mai scăzut dedesubtul acestuia. Fenomenul invers, de scădere a presiunii sanguine, va apărea în condițiile reducerii rezistenței periferice arteriolare, determinate de diminuarea tonusului simpatic. Concomitent cu tendința la hipertensiune sau hipotensiune, în primul caz se vor produce tulburări ale irigației periferice de tip ischemic, iar în cel de al doilea caz, vasodilatație arteriolo-capilară (fig. 192).

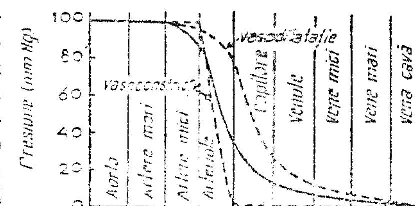


Fig. 192. Efectele vasoconstricției și vasodilatației asupra variațiilor presiunii în diferite segmente vasculare.

Lichidul circulant din arborele vascular este cel de al treilea factor

determinant al presiunii arteriale. El participă la realizarea şi menţinerea presiunii arteriale în limite normale pe două căi principale: prima este reprezentată de masa sanguină circulantă, iar cea de a doua, de către vâscozitatea sângelui. De masa sanguină circulantă depind atât încărcarea patului vascular, cât şi întoarcerea venoasă, umplerea diastolică şi volumul sistolic, care, în funcţie de frecvenţă, asigură debitul cardiac normal sau patologic. Creşterea volumului circulant din cazul retenţiei sau ingestiei mari de lichide predispune la hipertensiune arterială, iar scăderea masei sanguine prin hemoragii atrage după sine tendinţa la prăbuşire a presiunii arteriale.

Implicaţiile presionale ale vâscozităţii sângelui ca factor sanguin de modificare a rezistenţei vasculare periferice au fost menţionate anterior. Procesul de fricţiune dintre elementele seriei roşii ale sângelui şi pereţii arterelor contribuie la realizarea forţei oponente şi rezistenţei crescute la flux din teritoriul vaselor de calibru mic, cu consecinţe importante asupra presiunii sanguine generale. Ca exemplu poate fi reamintită tendinţa la hipertensiune a subiecţilor cu poliglobulie hipoxică de cauză normală (altitudine) sau patologică.

7.3.2.2. Metode de determinare a presiunii arteriale

Atât presiunea sanguină sistolică, cât şi cea diastolică sunt uşor de determinat fie prin metode directe, fie cu ajutorul metodelor indirecte.

Metodele directe (intravasculare) necesită introducerea unei canule sau cateter în arteră, venă sau inimă şi conectarea acesteia la un sistem de măsurare şi înregistrare a presiunii sistolo-diastolice.

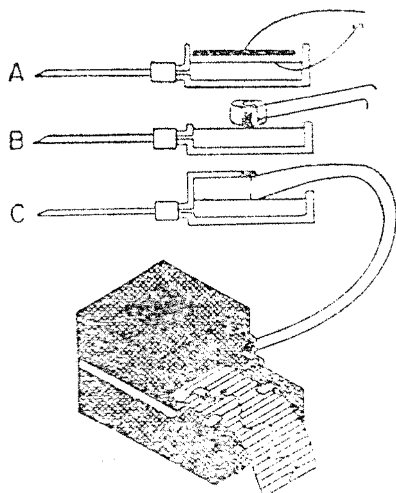


Fig. 193. Traductoare electronice de înregistrare a presiunii sanguine.

Acest sistem poate fi clasicul manometru cu mercur prevăzut cu flotor în vederea înregistrării sângerânde a presiunii sanguine sau a unuia din cele trei principale tipuri de traductori electronici de înregistrare rapidă a variaţiilor presionale sistolo-diastolice (fig. 193). Având la bază modificarea capacitanţei (A), inductanţei (B) sau rezistenţei (C) unei fine membrane metalice plasate în circuit, traductoarele respective convertesc presiunea coloanei de sânge în semnal electric, care se înregistrează apoi pe hârtie fotosensibilă sau cu cerneală. Folosirea traductoarelor electronice evită inerţia manometrelor cu mercur, permiţând înregistrarea fidelă a variaţiilor presionale de foarte scurtă durată (de peste 100 de cicli pe secundă). Unul

din cele mai cunoscute traductoare utilizate la înregistrarea presiunilor vasculare sau intracavitare este elementul Statham.

Înregistrarea presiunii arteriale cu oricare din metodele sângerânde evidenţiază trei tipuri de unde pe curba presională:

— oscilaţii de ordinul I, de origine cardiacă, determinate de expansiunea ritmică a pereţilor arteriali produsă de activitatea pulsatilă a inimii;

— oscilaţii de ordinul II, sau de tip respirator, caracterizate prin tendinţa la creştere a undelor cardiace sistolo-diastolice în timpul inspirului, urmată de revenire la nivelul iniţial în expir. Frecvenţa oscilaţiilor de origine respiratorie este aceea a respiraţiei, de 12—16 cicluri pe minut în condiţii de repaus şi se datoreşte relaţiilor intercentrale bulbare de vecinătate dintre centrii respiratori şi cardioacceleratori;

— oscilaţii de ordinul III, sau vasomotorii, descrise de Traube-Hering-Meyer, cu frecvenţă mult mai joasă, doar de 2—3 pe minut. La baza undelor vasomotorii stau variaţii ale excitabilităţii centrilor vasomotori din bulb, cu rol important în menţinerea tonusului vascular normal. Amplitudinea lor creşte în cazurile de ischemie a centrilor vasomotori şi diminuează odată cu ameliorarea suferinţei nervoase centrale provocate de deficitul de oxigen, substanţe nutritive etc. Durata undelor vasomotorii este de cel puţin 10 s, iar intervalul dintre acestea variază în jurul a 25 s.

Metodele indirecte, utilizate curent în practica medicală, au la bază principiul realizării forţei oponente cu valoare cunoscută, cu ajutorul unei manşete pneumatice, forţă necesară colabării vasului respectiv şi scăderii progresive a acesteia până la apariţia undelor pulsatile sistolo-diastolice.

Valoarea presiunii cu care sângele circulă în sistemul arterial se poate aprecia palpatoriu, ascultatoriu sau oscilometric.

Metoda palpatorie, introdusă de Riva-Rocci (1897), permite măsurarea numai a presiunii sistolice prin perceperea pulsului la una din arterele situate sub locul de aplicare a manşetei. Fiind limitată la semnalul pulsatil sistolic, metoda prezintă dezavantajul că nu oferă informaţii asupra valorilor presiunii diastolice.

Metoda ascultatorie, introdusă de Korotkof (1905) şi perfecţionată de Vaquez-Laubry, asigură determinarea atât a presiunii sistolice, cât şi a celei diastolice, în funcţie de caracteristicile zgomotelor ce pot fi percepute cu ajutorul unui stetoscop plasat sub manşeta pneumatică la nivelul braţului. Acestea se datoresc scurgerii turbulente de sub manşetă, unde lumenul arterei este mai mic. Primul zgomot fin apărut în timpul decomprimării progresive a manşetei, denumit de Korotkof ton arterial, corespunde presiunii sistolice (maxime), care, depăşind forţa oponentă din manşetă, forţează sângele să se deplaseze prin regiunea comprimată. Pe măsură ce presiunea din manşetă se reduce, primul zgomot devine tot mai puternic, suflant, pentru ca apoi să scadă în intensitate până la dispariţie. Uneori, tonul arterial iniţial este urmat de un „gol" ascultatoriu, după care continuă zgomotul suflant vibratoriu de intensitate descrescândă. Presiunea diastolică corespunde presiunii din manşetă, atinsă în momentul când intensitatea zgomotului a scăzut brusc, devenind slab şi asurzit (fig. 194).

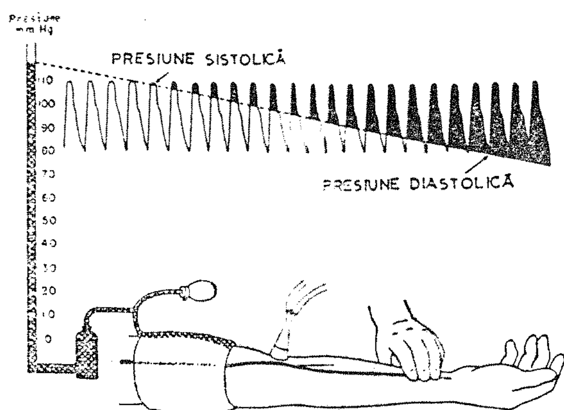


Fig. 194. Măsurarea sfigmomanometrică a presiunii arteriale cu metoda palpatorie și cea ascultatorie.

Citirea presiunilor constatate se face pe sfigmomanometrul cu Hg sau cu capsulă aneroidă (cu cadran), conectat la manșeta pneumatică. Exprimarea valorilor obținute este de regulă în mmHg sau kPa (kilopascali). La 1 mmHg corespund 0,133 kPa. Presiunea sistolo-diastolică de 120/70 mmHg este egală cu 16/9,3 kPa. Unei presiuni sistolo-diastolice de 140/90 mmHg îi corespund 19/12 kPa. Aparatele moderne de măsurare a presiunii arteriale cu metoda ascultatorie, deși au crescut considerabil acurateța metodei, determinarea impune unele măsuri de precauție, cum sunt poziția atât culcat, cât și în picioare a subiectului, brațul relaxat, la nivelul cordului, repetarea de cel puțin două ori a determinării în fiecare poziție etc.

Metoda oscilometrică, imaginată de Pachon, se bazează pe observația făcută anterior de Marey că pulsul arterial prezintă oscilații maxime la presiunea medie. Cum debitul de scurgere a sângelui depinde de nivelul presiunii mijlocii, metoda oscilometrică prezintă avantajul că oferă informații și asupra fluxului sanguin din teritoriul vascular respectiv. Spre deosebire de metoda ascultatorie, care permite determinarea presiunilor sistolică și diastolică, metoda oscilometrică oferă indicații și asupra presiunii medii, denumită și indice oscilometric.

Oscilometrul conceput de Pachon, fiind prevăzut atât cu un manometru de măsurare a presiunii realizate în manșetă, cât și cu o capsulă aneroidă ce indică în paralel amplitudinea oscilațiilor sistolo-diastolice, dă posibilitatea determinării presiunilor sistolice, diastolice și medii în funcție de amplitudinea acestor oscilații. Cât timp presiunea de colabare din manșetă depășește presiunea sistolică a vasului subiacent, acul oscilometrului nu înregistrează nici un fel de oscilații. Primele oscilații de mică amplitudine sunt urmate de creșterea bruscă a acestora, corespunzând presiunii sistolice. Ele ating o amplitudine maximă de

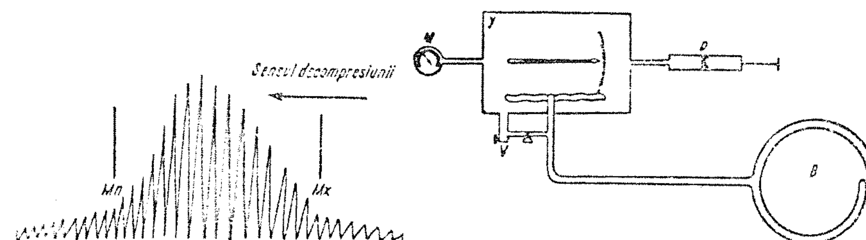


Fig. 195. Determinarea oscilometrică a presiunii arteriale.

85—100 mmHg corespunzătoare presiunii medii, sau indicelui oscilometric. Reducerea acestuia este semn de irigație deficitară, cu valoare diagnostică, terapeutică și prognostică deosebită în arterite, gangrenă etc. Oscilațiile maxime continuă cu unde sistolo-diastolice de amplitudine descrescândă, a căror scădere bruscă corespunde presiunii diastolice (fig. 195).

În felul acesta, metoda oscilometrică permite determinarea nu numai a valorilor presionale sistolo-diastolice, ci și stabilirea indicelui oscilometric, ca mijloc de investigație a circulației periferice.

Înregistrări continue nesângerânde se pot realiza cu ajutorul metodei tensio-oscilografice (fig. 196).

Acestea utilizează traductoare pneumo-electrice sau piezoelectrice, cuplate cu înregistratoare de oscilație și presiune.

În ultimii ani, se folosesc traductoare multiple prevăzute cu sisteme de amplificare și printer pe calculator controlate de microprocesor. Cu aju-

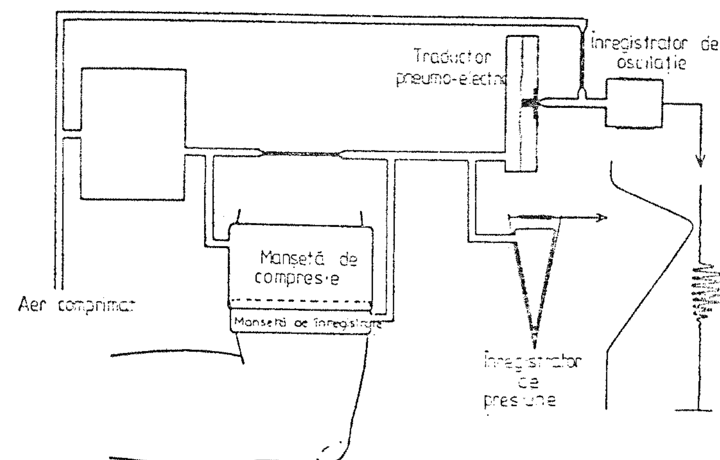


Fig. 196. Înregistrarea tensio-oscilografică a presiunii sistolo-diastolice.

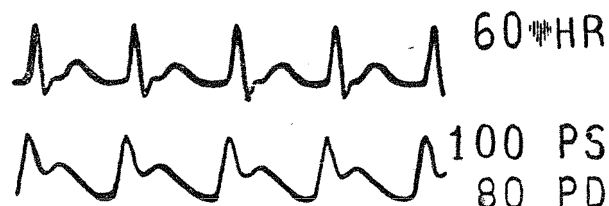


Fig. 197. Monitorizarea ECG şi a presiunii arteriale sistolo-diastolice.

torul acestora se pot urmări simultan 4 sau chiar 6 parametri biologici (presiune sanguină, frecvenţă cardiacă, temperatură, frecvenţa respiraţiei, CO_2 etc.) la subiecţii monitorizaţi. Un asemenea sistem de monitorizare a ECG, frecvenţei cardiace şi presiunii arteriale sistolo-diastolice este prezentat în figura următoare (fig. 197).

7.3.2.3. Tipuri de presiune arterială

La nivelul arterelor mari şi mijlocii, presiunea arterială prezintă două principale componente:

— una constantă, dedesubtul căreia presiunea nu coboară şi care defineşte presiunea minimală din timpul diastolei generale;

— una variabilă, care ridică presiunea la o valoare maximală în timpul sistolei ventriculare.

După cum este măsurată în sistolă sau diastolă, se obţine presiunea sanguină sistolică şi presiunea diastolică.

Presiunea sistolică (maximă) este presiunea cu care sângele este propulsat în sistemul vascular arterial în timpul sistolei ventriculare. În sectorul arterial al marii circulaţii, valorile acesteia la adult ating 120—140 mmHg, în cazul arterelor mari şi mijlocii, pentru ca, la nivelul arterelor mici (metatarsiene, de exemplu), presiunea sistolică să coboare la 70—80 mmHg, iar în teritoriul capilar arterial să ajungă la 30—35 mmHg. Faptul se datoreşte, după cum s-a văzut, rezistenţei mari a teritoriului arteriolar, la nivelul căruia debitul pulsatil arterial este transformat în scurgere continuă capilară.

Presiunea diastolică (minimă) este presiunea cu care sângele continuă să se deplaseze în arborele vascular arterial în timpul diastolei ventriculare. Valorile sale normale, reprezentând jumătate din valoarea presiunii sistolice plus unu, se datoresc închiderii valvulelor sigmoide la sfârşitul sistolei ventriculare şi împiedicării tendinţei la refluare a sângelui din aortă spre ventriculul stâng în timpul diastolei. În felul acesta se realizează evitarea prăbuşirii presiunii diastolice şi fixarea sa în jurul valorilor normale de 70—90 mmHg.

Spre deosebire de presiunea sistolo-diastolică cu care sângele circulă în marea circulaţie, regimul presional al micii circulaţii reprezintă doar a 5-a parte din valorile normale ale acesteia. În timp ce presiunea sistolică în artera pulmonară este de 25—28 mmHg, presiunea diastolică nu depăşeşte 8—10 mmHg.

Presiunea medie reprezintă media presiunilor sistolică şi diastolică, cu o valoare ceva mai apropiată de minimă decât de maximă. Mai exact, presiunea arterială medie variază între 95 şi 100 mmHg. Ea se calculează adăugând o treime din valoarea presiunii diferenţiale (sistolo-diastolice) la cifra presiunii minime.

Presiunea medie, constituind fondul presional permanent de propulsie şi irigare a sângelui de la inimă spre ţesuturi, asigură irigaţia şi nutriţia tisulară. La vârstnici, odată cu reducerea elasticităţii vasculare, presiunea arterială medie are tendinţă la creştere şi apropiere de valorile maxime.

Presiunea diferenţială este reprezentată de diferenţa dintre presiunea sistolică şi cea diastolică. În condiţii normale, aceasta are o valoare de aproximativ 45—50 mmHg. Reflectând variaţiile presionale sistolo-diastolice, se mai numeşte şi *pulsul presiunii*. Contrar vitezei de deplasare a sângelui, care scade progresiv în teritoriul arterelor de calibru mic, pulsul presiunii rămâne la un nivel suficient de ridicat. Graţie intervenţiei valvulelor aortice, elasticităţii arteriale şi rezistenţei periferice, presiunea se menţine ridicată la începutul sistolei următoare.

După cum presiunea diferenţială are tendinţă la scădere sau creştere pe seama apropierii sau depărtării valorilor minimei de ale maximei, presiunea arterială poate fi de tip convergent sau divergent.

Presiunea convergentă este presiunea arterială cu minima crescută pe fondul unei maxime normale. În acest caz, presiunea minimă, depăşind 1/2+1 din valoarea maximei, va fi mai apropiată de presiunea sistolică. Asemenea situaţii se întâlnesc la persoanele surmenate, cu fenomene de simpatotonie constituţională sau la pacienţii cu boli de rinichi, al căror tonus vascular este crescut datorită hiperactivităţii sistemului renină-angiotensină.

Presiunea divergentă se caracterizează prin tendinţa la scădere a presiunii minime, diastolică, cu menţinerea presiunii sistolice în limite normale. Fenomenul se întâlneşte fie la sportivii vagotoni bine antrenaţi, fie la pacienţii cu insuficienţă aortică. În ambele cazuri, presiunea diferenţială creşte ca urmare a coborârii minimei sub valorile normale, în timp ce maxima rămâne practic nemodificată.

Presiunea exercitată de masa sanguină asupra pereţilor nu coboară la zero nici după oprirea cordului şi dispariţia oscilaţiilor sistolo-diastolice, ci rămâne uşor pozitivă, datorită unui oarecare grad de supraîncărcare a patului bazal.

7.3.2.4. Manifestări periferice ale presiunii arteriale

În afara fenomenelor presionale centrale de la nivelul pompei cardiace şi arterelor mari şi mijlocii, un interes teoretic şi practic deosebit prezintă manifestările periferice ale presiunii sanguine. Acestea sunt reprezentate de pulsul arterial şi de pulsul total sau volumetric.

Pulsul arterial constă în distensia pereților arteriali din timpul sistolei ventriculare, determinată de creșterea presiunii și diametrului arterei comprimate pe un plan osos. Expansiunea ritmică a arterelor periferice se datorește propagării cu viteză mare a undei vibratorii vasculare produse de expulzia sângelui sub presiune din inimă în vasele mari. Spre deosebire de viteza de deplasare a sângelui, care atinge în timpul sistolei ventriculare doar 0,4—0,5 m/s, unda pulsatilă arterială se propagă cu viteze de 4—6 m/s. Viteza undei pulsatile depinde de elasticitatea sistemului arterial.

Factorii care determină pulsul arterial țin de volumul bătaie al cordului și de complianța (distensibilitatea totală) a arterelor. Cu cât va fi mai crescut volumul sistolic, cu atât cantitatea de sânge propulsată în artere la fiecare bătaie va fi mai mare și, astfel, oscilațiile pulsatile sistolo-diastolice vor fi mai ample. Pe de altă parte, cu cât complianța sistemului arterial va fi mai mare, cu atât presiunea pulsatilă determinată de volumul de sânge pompat în artere va fi mai mică. În ultimă instanță, orice alterare circulatorie care afectează unul din acești doi factori (volum sistolic și complianță arterială) modifică și pulsul arterial sau presiunea pulsului (după autorii anglo-saxoni).

Dintre factorii modificatori ai volumului sistolic fac parte caracterul ejecției din cord, creșterea ritmului cardiac, scăderea rezistenței periferice și variațiile întoarcerii venoase. Ejecția rapidă, de exemplu, va determina o presiune a pulsului mai mare decât ejecția prelungită. La rândul său, creșterea frecvenței cardiace în condițiile unui debit cardiac constant va avea drept urmare scăderea volumului sistolic și a presiunii pulsului. În sfârșit, reducerea rezistenței periferice, permițând trecerea mai rapidă a sângelui din artere în vene, va determina, ca și creșterea întoarcerii venoase, o amplificare a presiunii pulsului.

În contrast cu multitudinea factorilor care pot modifica volumul sistolic, complianța vasculară este afectată numai în cazurile de alterare a distensibilității peretelui arterial la vârstnici și aterosclerotici în general.

Caracterele (calitățile) pulsului arterial pot fi apreciate palpatoriu sau înregistrate cu ajutorul sfigmografelor de diverse tipuri (pneumatice, manometrice, traductoare electromecanice, fotoelectrice etc.).

Prin simpla palpare a undei pulsatile de la nivelul unei artere superficiale se pot obține o serie de informații asupra stării normale sau patologice a sistemului cardio-vascular, în funcție de frecvență, ritm, amplitudine, duritate și intensitate.

Frecvența și ritmul regulat sau neregulat dau indicații asupra activității cardiace. Amplitudinea și duritatea, pe de altă parte, sunt direct proporționale atât cu forța de contracție a miocardului și ejecția sângelui din cord, cât și cu elasticitatea vasculară. Persoanele cu tonus vascular crescut, ca și cele aterosclerotice, prezintă pulsul mai amplu și mai dur. Vasomotricitatea sezonieră se reflectă, de asemenea, asupra amplitudinii pulsului arterial, dând pulsul de iarnă sau de vară. La rândul său, intensitatea depinde mai mult de componenta vasculară decât de cea car-

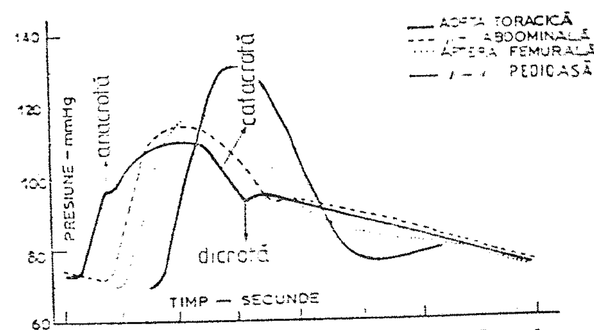


Fig. 198. Pulsul arterial la niveluri arteriale diferite.

diacă, inclusiv de nivelul presiunii arteriale medii. În timp ce la bolnavii cu insuficiență aortică pulsul arterial este săltăreț și depresibil, la cei cu hemoragii grave devine filiform, abia perceptibil. Înscrierea pulsului arterial poartă numele de sfigmogramă. Sfigmografia poate fi practicată la nivelul uneia din arterele mari (subclavie, carotidă) sau mici (radială, pedioasă etc.). În primul caz se va înregistra pulsul central, iar în cel de al doilea, pulsul periferic.

Indiferent de locul de înregistrare a pulsului arterial, sfigmograma va prezenta o linie ascendentă, denumită undă anacrotă, produsă de creșterea bruscă a presiunii, urmată de o pantă descendentă lentă — unda catacrotă, prevăzută cu o incizură, cunoscută sub numele de undă dicrotă. Aceasta marchează blocarea tendinței la refluare a sângelui la sfârșitul sistolei ventriculare prin închiderea valvulelor sigmoide aortice (fig. 198).

De remarcat pulsul la pedioasă mai amplu decât în arterele mari, datorită însumării undei reflectate cu componenta pulsatilă directă.

Dicrotismul marcat este, alături de presiunea diferențială mare, semn de insuficiență aortică.

La nivelul capilarelor, pulsul arterial dispare, ca urmare a amortizării undei pulsatile de către vasele de rezistență. Pulsul capilar este totuși prezent în anumite stări patologice, cum sunt: presiunea diferențială mare din insuficiența aortică, dilatația exagerată a arteriolelor, ductul arterial sau ritmul cardiac foarte lent.

Pulsul total, sau **volumetric,** este reprezentat de variațiile pulsatile sistolo-diastolice de la nivelul unui organ sau segment al corpului. Aceste variații pot fi apreciate în funcție de volumul organului sau segmentului respectiv cu ajutorul metodei pletismografice. Pletismografele sunt aparate care permit înregistrarea variațiilor de volum prin intermediul unei coloane de apă sau aer, cuprinsă între pereții rigizi ai acestora și organul respectiv. Variațiile sunt înregistrate cu ajutorul unei penițe inscriptoare sau al traductoarelor electrice, pneumo-electrice, electromecanice etc.

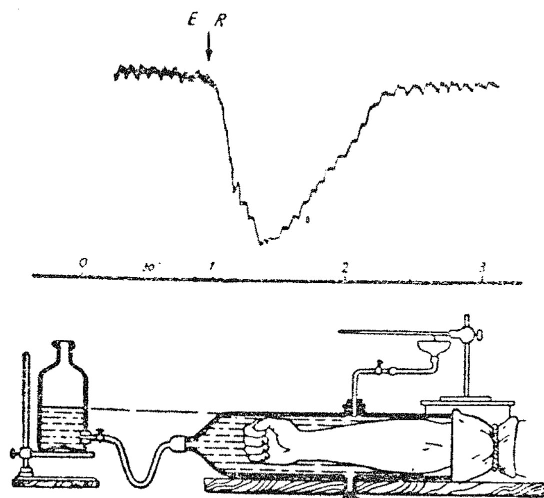


Fig. 199. Înregistrare pletismografică înainte și în timpul testului „la rece" (ER).

Curba pletismografică prezintă aceleași trei tipuri de unde ca și presiunea sanguină: unde de origine cardiacă, respiratorie și vasomotorie. Excitațiile directe sau reflexe ale teritoriului investigat determină variații ale curbei pletismografice de tip vasoconstrictor sau vasodilatator. Contrar curbei presionale arteriale, vasoconstricția se va exprima pletismografic prin scăderea curbei, iar vasodilatația prin creșterea acesteia, ca urmare a modificărilor de volum ale organului respectiv (fig. 199).

În afara testării reactivității vasculare, înregistrările pletismografice pot fi folosite ca metodă de apreciere a debitului sanguin dintr-un membru sau segment al acestuia. Dacă se blochează întoarcerea venoasă cu ajutorul unei manșete pneumatice plasate la rădăcina membrului sau segmentului luat în studiu, teritoriul subiacent își crește volumul, întrucât sângele continuă să treacă din artere în vene atât timp cât presiunea din manșetă este inferioară presiunii arteriale diastolice. Analiza curbei pletismografice permite să se calculeze debitul sanguin arterial în segmentul de membru explorat.

7.3.2.5. Variațiile presiunii arteriale

Deși presiunea cu care sângele circulă în arborele vascular arterial se menține în limite constante, ea poate prezenta variații în plus sau minus, fie normale, fie patologice.

Dintre variațiile normale fac parte variațiile determinate de vârstă, activitate sau repaus, poziția corpului, factori de mediu (temperatură, presiune etc.).

La naștere, presiunea sanguină este doar de 55—60/40 mmHg, valori incompatibile cu viața, la adult. La un an, tensiunea arterială este deja 80—85/60 mmHg, pentru a crește progresiv până la pubertate, când atinge valoarea medie de 120/80 mmHg, egală cu cea de la adult. După 50 de ani apare tendința la creștere și fixare a acestor valori la limita superioară de 140—145/90—95 mmHg. Datorită reducerii elasticității, minima poate crește la bătrâni într-o măsură mai mare decât maxima.

Starea de repaus și de activitate este, de asemenea, un factor de variație a presiunii sanguine. Efortul fizic predispune la creșterea presiunii arteriale prin mecanismul măririi debitului cardiac, ca urmare a tahicardiei și activării întoarcerii venoase de către contracția musculaturii striate. Răspunsul presor la efort diferă, după cum este vorba de persoane antrenate sau neantrenate. În timp ce subiecții antrenați reacționează prin tahicardie și hipertensiune moderată, cei neantrenați prezintă de regulă răspunsuri cardio-vasculare brutale la efort. Datorită suprasolicitării cordului, aceștia din urmă pot prezenta fenomene de colaps cardiac sau chiar edem pulmonar acut. Efortul fizic determină creșterea debitului cardiac pe seama volumului bătaie la persoanele antrenate și a tahicardiei la cele neantrenate. Modificările cardio-vasculare din efort sunt prezentate în fig. 200.

Simpla modificare a poziției corpului este capabilă să producă uneori variații decelabile ale presiunii sanguine. Poziția ortostatică predispune la hipotensiune și ischemia centrilor, datorită tendinței la cădere a sângelui în jumătatea inferioară a corpului. Așezarea subiectului în poziție clinostatică restabilește echilibrul hemocirculator, tulburat de ortostatism (fig. 201).

În mod normal, tendința la hipotensiune ortostatică este contracarată de reacțiile reflexe simpatice vasoconstrictoare din segmentul inferior, care, opunându-se sustragerii prin cădere și stază a unei părți din masa sanguină, asigură irigarea satisfăcătoare a restului organismului, inclusiv a teritoriului nervos cefalic. Interesantă din acest punct de vedere este proba ortostatismului și atropinei, introdusă de Danielopolu: scăderea presiunii sanguine și tahicardia din momentul trecerii de la clino- la ortostatism este mai intensă la vagotonici decât la simpatotonici și necesită o cantitate mai mare de atropină pentru a fi contracarate (peste 2 mg atropină). Reacții inverse, de tip presor, apar la simpatotonici, fiind intensificate de atropină.

Factorii de mediu, temperatura, stresul emoțional etc. produc, de asemenea, variații tranzitorii ale presiunii sanguine. Spre deosebire de frig, care provoacă vasoconstricție și tendință la hipertensiune, căldura predispune la vasodilatație și hipotensiune. Stresul emoțional și reacțiile de furie sau agresivitate se însoțesc de fenomene de predominanță simpatică, de tip tahicardizant și vasoconstrictor.

Creșteri patologice ale presiunii sanguine se întâlnesc în hipertiroidie, feocromocitom, hipertensiune arterială esențială și reno-vasculară etc.

Scăderea presiunii sanguine poate apărea în hemoragii, anemii și insuficiența corticosuprarenală prin reducerea masei lichidiene circu-

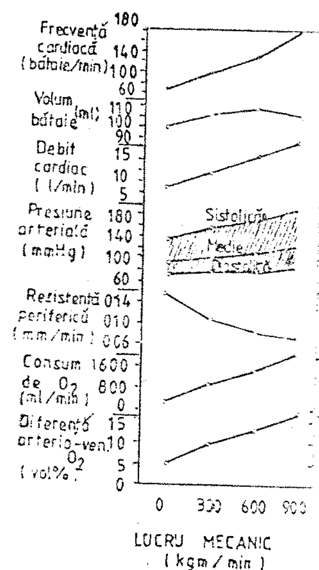


Fig. 200. Modificări cardio-vasculare produse de efortul fizic.

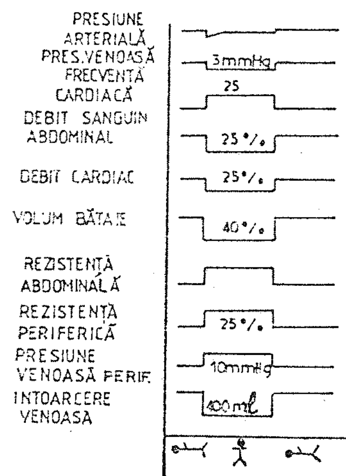


Fig. 201. Reacţii cardio-vasculare în clino- şi ortostatism.

lante, precum şi în insuficienţa cardiacă, hipotensiune ortostatică, şoc şi colaps, ca urmare a alterării funcţiei contractile a inimii sau vasomotorii a sistemului tensio-reglator. Atât staza retrogradă din insuficienţa cardiacă, cât şi exoplasmia din şoc sustrag din circulaţie importante cantităţi de masă sanguină, care duc, în final, ca şi în cazul hipotensiunii ortostatice, la scăderea presiunii arteriale.

7.3.3. REGLAREA PRESIUNII ARTERIALE

Starea de echilibru şi stabilitate autoîntreţinută a presiunii sanguine, denumită homeostazie circulatorie, se realizează şi se menţine în limite normale cu ajutorul sistemului tensio-reglator prin mecanisme neuro-umorale generale şi locale. Termenul homeostazie, introdus de Cannon (1930) pentru a sublinia iniţial constanţa mediului intern — semnalată încă din secolul trecut de Cl. Bernard (1858), a fost extins ulterior la toate funcţiile organismului care beneficiază de mecanisme de autoreglare şi control, capabile să asigure stabilitatea şi menţinerea funcţiei respective în limite mai mult sau mai puţin constante.

În cazul homeostaziei circulatorii, aceasta este consecinţa autoreglării cardio-vasculare pe cale dublă, nervoasă şi umorală. În timp ce componenta nervoasă realizează reglarea de scurtă durată a circulaţiei,

componenta umorală prelungeşte în timp efectele acesteia, asigurând reglarea de lungă durată.

Excitantul fiziologic al reglării neuro-umorale a circulaţiei, în general, şi presiunii sanguine, în particular, este reprezentat de nivelul însuşi al tensiunii arteriale, pe de o parte, şi de constituenţii plasmei, pe de altă parte.

Deşi Morat semnalase încă din 1898 că: „presiunea reglează presiunea", mecanismul tensio-reglator prin care se realizează această autoreglare a fost stabilit de abia după descoperirea zonelor reflexogene sino-carotidiană (Heymans, 1933) şi endocardo-aortică (Comroe, 1939).

7.3.3.1. Reglarea nervoasă

Reglarea nervoasă asigură pe cale reflexă restabilirea promptă a dezechilibrelor hemodinamice create, constituind primul mijloc de apărare contra pericolului de dereglare circulatorie. Reacţiile cardio-vasculare contra pericolului de dereglare circulatorie se produc cu participarea obligatorie a zonelor reflexogene, căilor aferente, centrilor neuro-reflecşi bulbari şi a inervaţiei aferente simpatico-parasimpatice, care guvernează activitatea organelor efectoare, reprezentate de muşchiul cardiac şi arborele vascular.

a) **Zonele reflexogene sino-carotidiană şi endocardo-aortică** sunt structuri neuro-vasculare, bogate în ţesut elastic şi elemente nervoase preso- şi chemosensibile, cu sensibilitate maximă la variaţiile de presiune, întindere sau compoziţie chimică a sângelui circulant, situate la nivelul vaselor mari de la baza inimii şi gâtului. În afara zonelor reflexogene clasice, există un număr suficient de alte structuri diferenţiate histo-fiziologic, sensibile la variaţiile de presiune şi compoziţie chimică a sângelui, cum sunt cele de la nivelul auriculelor, ventriculului stâng, arterei mezenterice superioare, globului ocular, aparatului vestibular, arterelor vertebrale, joncţiunii tiro-carotidiene etc.

Rolul cel mai important în reglarea fiziologică a activităţii cardio-vasculare revine însă presoreceptorilor şi chemoreceptorilor de la nivelul sinusului carotidian şi regiunii endocardo-aortice, care îndeplinesc rol de traductori ai variaţiilor de presiune şi compoziţie chimică a sângelui în influx nervos (fig. 202).

Sub influenţa impulsurilor nervoase provocate de stimularea fizică sau chimică a acestor zone apar reacţiile cardio-vasculare compensatorii, de sens invers celor

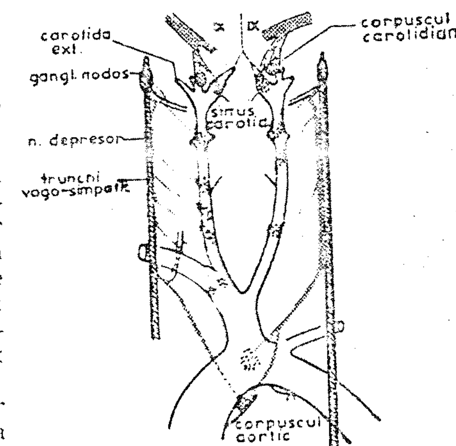


Fig. 202. Zonele reflexogene sino-carotidiană şi endocardo-aortică.

care le-au generat, în vederea restabilirii rapide a echilibrului hemocirculator. În general, presoreceptorii (baroreceptorii) sino-carotidieni și endocardo-aortici acționează în sens inhibitor asupra centrilor vasomotori din bulb. Excitarea lor, indusă de creșterea presiunii sanguine peste valorile normale, deprimă centrii vasomotori și cardiaci bulbari, determinând vasodilatație periferică, bradicardie și diminuarea forței de contracție a inimii. Scăderea presiunii arteriale sub limite normale, reducând influența inhibitoare a zonelor reflexogene asupra centrilor cardio-vasculari din bulb, va determina, din contră, creșterea presiunii sistemice. Reacțiile cardio-vasculare compensatoare produse de distensia în plus sau în minus a celor două zone reflexogene ilustrează funcția tampon a acestora.

b) **Căile aferente**, de legătură a zonelor receptoare sino-carotidiană și endocardo-aortică cu centrii vegetativi bulbari, sunt reprezentate de nervii depresori (frenatori), descriși de Hering (1924) și Ludwig-Cyon (1867). Primul, denumit și nervul carotidian, aparține glosofaringianului, iar cel de al doilea este ram senzitiv al pneumogastricului (vezi fig. 202). În timp ce secționarea chirurgicală a acestora provoacă binecunoscuta hipertensiune neurogenă de defrenare, excitarea electrică a capătului lor central determină bradicardie și hipotensiune arterială. Aceste fapte experimentale, fiind confirmate de înregistrările descărcărilor electrice ale nervilor frenatori din timpul creșterii și scăderii presiunii de perfuzie a sinusului carotidian izolat, demonstrează rolul fiziologic inhibitor al zonelor reflexogene și căilor aferente respective asupra centrilor vasomotori. Înlocuirea sinusului carotidian cu un *pace-maker* emițător de salve neuro-reflexe inhibitoare a dus, de altfel, la obținerea unor rezultate promițătoare în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

La nivelul auriculului drept se găsesc, de asemenea, receptori sensibili la variațiile de presiune și întindere a fibrelor musculare auriculare, a căror stimulare provoacă tahicardie reflexă. Efectul tahicardizant al distensiei auriculare, cunoscut sub numele de reflex Bainbridge, se datorește inhibării nucleului dorsal al vagului de către impulsurile nervoase plecate de la nivelul acestor receptori pe cale vagală și apare ca mijloc de apărare a cordului față de supraîncărcarea auriculului drept.

La rândul său, distensia auriculului stâng provoacă pe cale aferentă vagală diureză reflexă prin inhibarea secreției de hormon antidiuretic, în vederea eliminării excesului de apă și descărcării patului vascular (fig. 203).

În afara receptorilor arteriali și auriculari, un rol mai puțin fiziologic și predominant patologic îl au reflexele cardio-vasculare cu punct de plecare ventricular. Stimulii nocivi fizici și chimici aplicați asupra ventriculului stâng, de exemplu, produc reacții neuro-reflexe hipotensoare. Injectarea de substanțe iritante în circulația coronariană, ca și obstruarea acesteia cu sfere de sticlă sau plastic sunt urmate de prăbușirea presiunii sanguine. Fenomenul, cunoscut sub denumirea de reflex Bezold-Jarish, pare a fi de o deosebită importanță în producerea colapsului vascular din infarctul miocardic.

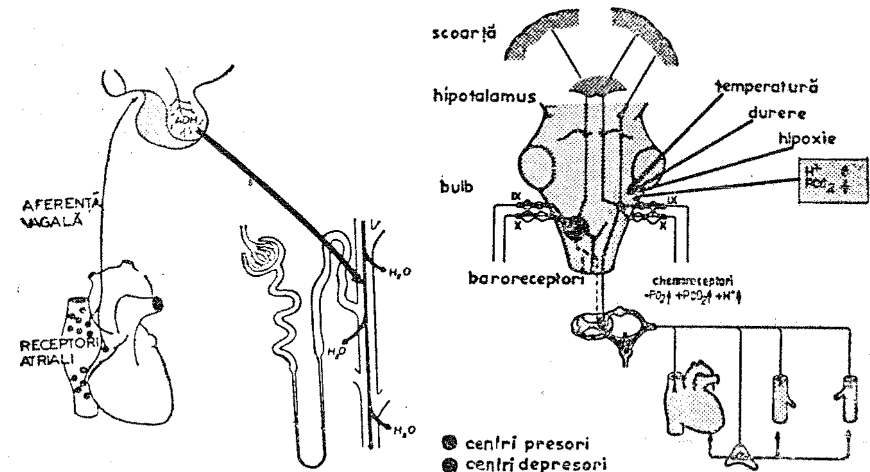


Fig. 203. Reflexul atrial inhibitor al secreției de hormon antidiuretic (ADH).

Fig. 204. Centrii vasomotori, cu principalele lor căi aferente și eferente.

Reacții neuro-reflexe depresoare provoacă și stimularea mecanică a receptorilor de la nivelul globilor oculari și aparatului vestibular. Compresia globilor oculari este urmată, la majoritatea subiecților normali, de scăderea frecvenței cardiace (reflexul Aschner-Dagnini).

În afara zonelor reflexogene clasice și a căilor aferente specifice, există așadar numeroase alte teritorii receptoare, a căror stimulare poate induce, prin intermediul căilor nespecifice extero-, intero- sau proprioceptive și al formațiunii reticulate, excitarea sau inhibarea centrilor vasomotori.

c) **Centrii reflectivității cardio-vasculare** sunt situați în substanța reticulată de la baza creierului, cu sediul bulbo-protuberanțial.

În partea antero-laterală a formațiunii reticulate bulbo-protuberanțiale se găsesc centrii presori vasoconstrictori și cardioacceleratori, care, acționând cu o frecvență de 1—2 impulsuri descărcate pe secundă asupra sistemului nervos simpatic din măduva spinării, întrețin tonusul bazal al vaselor și, într-o măsură mult mai mică, pe acela al cordului (fig. 204).

Stimularea predominantă directă sau reflexă a acestora provoacă, prin intermediul coloanei intermedio-laterale simpatice a măduvei toraco-lombare, fenomene de vasoconstricție, tahicardie și de creștere a rezistenței periferice, însoțite de hipertensiune arterială.

În porțiunea postero-mediană a complexului neuro-reflex bulbar se găsesc centrii depresori vasodilatatori și cardioinhibitori, care influențează indirect funcția circulatorie, inhibând centrii vasoconstrictori și stimulând nucleul motor dorsal al vagului, prevăzut cu acțiuni cardioinhibitorii. Grație acestor interrelații morfo-funcționale ale centrilor or-

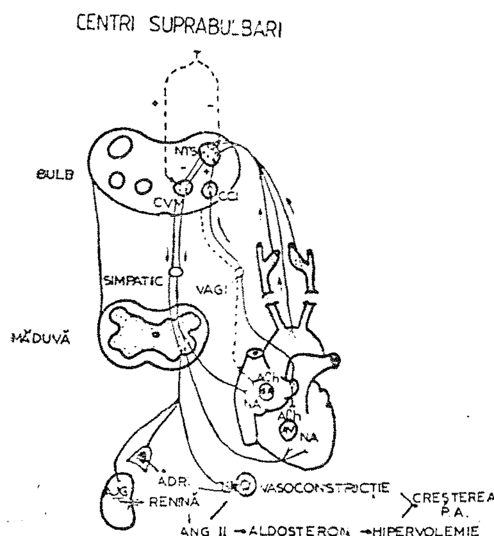


Fig. 205. Relaţiile funcţionale ale nucleului tractusului solitar (NTS) cu centrii vasomotori (CVM) şi cardioinhibitori (CCI). ACh, acetilcolină. ADR, adrenalină. NA, noradrenalină. AJG, aparat juxtaglomerular. PA, presiune arterială.

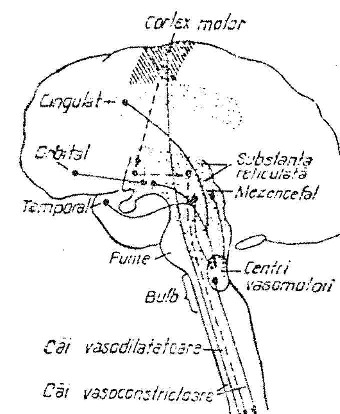
gano-vegetativi bulbari, efectul cardioaccelerator coexistă cu cel cardioinhibitor însoţit de reacţii vasodilatatoare.

Înainte de a ajunge la nivelul centrilor vasomotori şi al nucleului dorsal al vagului, majoritatea aferenţelor vagale fac sinapsă în nucleul tractusului solitar (NTS). Prin intermediul acestuia, aferenţele baroreceptoare vagale stimulează centrii cardioinhibitori şi nucleul dorsal al vagului, paralel cu inhibarea centrilor vasomotori (fig. 205).

Distrugerea sa electrolitică provoacă creşterea brutală a presiunii arteriale. Centrii vasomotori şi cardiomotori bulbo-protuberanţiali constituie de fapt un tot unitar, cu rol de veritabil barostat, prevăzut cu tonus şi automatism propriu, întreţinut de variaţiile bioxidului de carbon şi ionilor de hidrogen din sânge.

Tonusul centrilor reflecşi cardio-vasculari este influenţat de aferenţele sosite atât de la nivelul zonelor reflexogene specifice (baroreceptoare, chemoreceptoare), cât şi din alte teritorii senzoriale (nociceptive, auditive, vizuale etc.) pe calea formaţiunii reticulate şi este controlat în permanenţă de centrii organo-vegetativi supraiacenţi. Aceştia se găsesc în formaţiunea reticulată mezencefalo-diencefalică, hipotalamus, rinencefal şi chiar în scoarţa cerebrală premotorie. Prin relaţii intercentrale de diverse tipuri, centrii nervoşi supraiacenţi pot influenţa atât în sens excitator, cât şi în sens inhibitor activitatea centrilor vasomotori bulbari. Hipotalamusul, îndeosebi, joacă un rol important în integrarea şi coordonarea circulaţiei prin intermediul centrilor cardio-vasculari din bulb. Porţiunea sa posterioară, bogată în catecolamine şi serotonină (Vogt, 1954), integrează şi coordonează activitatea sistemului simpatico-adrenergic,

Fig. 206. Arii cortico-subcorticale implicate în reglarea nervoasă a circulaţiei.



sub raport vasoconstrictor, termogenetic şi ergotrop în general, iar par-
gestivi, neurosecretori etc.
tea anterioară conţine centri parasimpatici vasodilatatori, termolitici, di-

Integrând componentele somatice cu cele vegetative, hipotalamusul asigură, în acelaşi timp, producerea reacţiilor somato-vegetative adecvate diverselor acte comportamentale (alimentare, sexuale, de agresivitate, apărare etc.).

La rândul său, hipotalamusul este supus influenţelor excitatoare şi inhibitoare de la nivelul paleocortexului (rinencefalului) şi neocortexului cerebral. Complexul rinencefalo-hipotalamic, guvernând prin bucla Papez viaţa psiho-emoţională, afectează profund activitatea centrilor organo-vegetativi din hipotalamus şi, prin intermediul acestora, echilibrul simpatico-parasimpatic cu răsunet cardio-vascular periferic. Pe această cale, emoţiile, starea de anxietate sau furie produc modificări ale ritmului cardiac şi de vasomotricitate.

Neocortexul, de asemenea, exercită influenţe activatoare şi inhibitoare asupra centrilor vasomotori bulbari, cu sau fără participarea hipotalamusului, ca verigă intermediară. În timp ce stimularea ariei premotorii (girus sigmoid anterior) provoacă reacţii vasoconstrictoare şi presoare generale, excitarea cortexului motor determină, odată cu răspunsul contractil muscular, vasodilataţie la nivelul musculaturii scheletice în stare de activitate (fig. 206).

La sportivii bine antrenaţi, aceasta poate chiar anticipa contracţia musculară. Reacţiile vasomotorii de origine corticală se produc fie pe cale directă cortico-spinală, ca în cazul vasodilataţiei din muşchii scheletici, fie indirect, prin releul hipotalamic şi bulbar. De menţionat că majoritatea influenţelor nervoase centrale se exercită prin intermediul cordoanelor simpatice intermedio-laterale şi al centrilor vasomotori din măduva spinării.

Şocul spinal, produs de secţiunea măduvei la nivelul lui C_7, demonstrează participarea centrilor vasomotori medulari la menţinerea tonusului vascular, în general, şi la producerea reacţiilor vasomotorii segmentare, în particular.

Excesul de H^+ şi CO_2, dublat de deficitul de O_2, activează centrii vasomotori, favorizând apariţia undelor de ordinul al 3-lea (vasomotorii) pe curba presională sanguină şi, în final, creşterea presiunii arteriale. Hiperventilaţia pulmonară predispune, din contră, la hipotensiune, ca urmare a scăderii tonusului centrilor vasomotori în lipsa ionilor de hidrogen şi CO_2 (acapnee). Variaţiile de temperatură determină, de asemenea, modificări vasomotorii compensatoare, cu participarea centrilor termoreglatori din hipotalamus. În timp ce scăderea temperaturii ambiante provoacă vasoconstricţie prin mecanismul stimulării centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior, unde predomină nucleii vegetativi simpatici, creşterea temperaturii produce vasodilataţie de natură parasimpatică, generată de excitarea centrilor termolitici din hipotalamusul anterior.

Ischemia centrilor organo-vegetativi din trunchiul cerebral, indusă de creşterea presiunii lichidului cefalorahidian, se însoţeşte, de regulă, de hipertensiune arterială reflexă (*reflexul Cushing*), dublată de unde vasomotorii (Traube-Hering) şi respiratorii compensatoare.

d) Căile eferente sunt reprezentate de fibrele parasimpatice din trunchiul vagului şi, mai ales, de elementele nervoase ale simpaticului toraco-lombar (fig. 207).

Primele, acţionând în sens inhibitor numai asupra cordului, întreţin tonusul vagal al inimii şi, prin intermediul acestuia, influenţează negativ debitul cardiac şi funcţia circulatorie. Secţionarea vagilor în regiunea cervicală este urmată, de altfel, de tahicardie şi de hipertensiune arterială tranzitorie de defrenare.

Fibrele parasimpatice de pe traiectul nervilor cranieni VII şi IX acţionează limitat asupra unor teritorii glandulare cefalice, iar parasimpaticul sacrat influenţează în sens vasodilatator doar sfera pelvină.

În schimb, componenta simpatico-adrenergică controlează atât activitatea ritmică a pompei cardiace, cât şi întregul teritoriu vascular (fig. 208).

Acţiunea vasculară a sistemului eferent simpatic depinde de tonusul centrilor vasomotori şi de teritoriul asupra căruia acţionează. La nivelul arterelor, mai exact al arteriolelor aparţinând circulaţiei generale, simpaticul este vasoconstrictor. Una din primele dovezi experimentale privind influenţa sistemului nervos simpatico-adrenergic asupra vaselor a fost adusă de Cl. Bernard (1852), care, secţionând simpaticul cervical la iepure, a obţinut vasodilataţie şi creşterea temperaturii urechii de partea respectivă; prin excitarea capătului periferic al acestuia, a produs efecte contrarii de tip vasoconstrictor. În anumite teritorii vasculare (muşchi striat, inimă, creier), descărcările eferente simpatice acţionează în sens dilatator, printr-un mecanism amplu discutat în literatură. După majoritatea autorilor, atât acţiunea stimulantă cardiacă, cât şi cea dublă

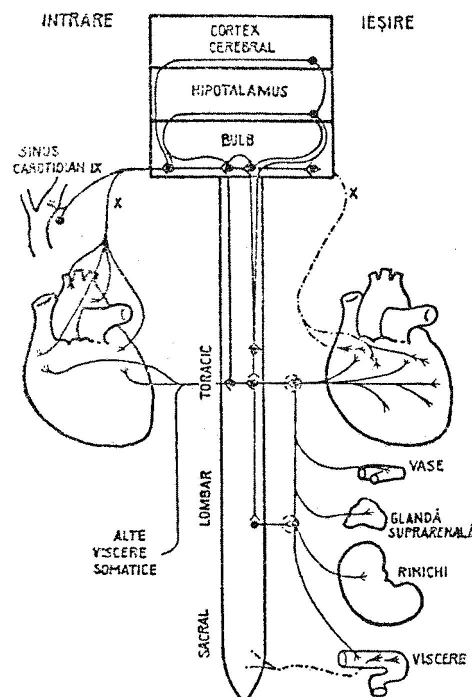


Fig. 207. Căi eferente simpatico-parasimpatice.

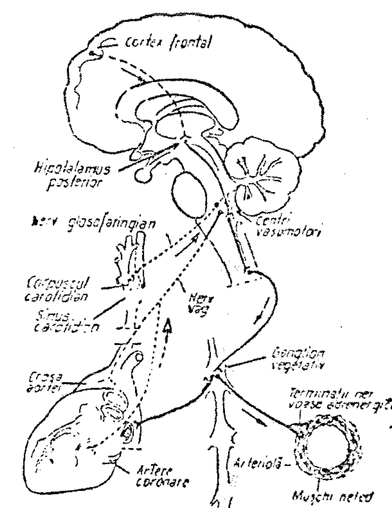


Fig. 208. Controlul reacţiilor simpatico-parasimpatice cardio-vasculare.

vasculară se datoresc efectelor musculare, directe, asupra unor receptori specifici şi efectelor metabolice, indirecte, ale mediatorilor simpatico-adrenergici, noradrenalina şi adrenalina. Răspunsurile vasculare de un sens sau altul depind, după Ahlquist (1948), de predominanţa receptorilor adrenergici de tip alfa (vasoconstrictori) sau beta (vasodilatatori) din intimitatea peretelui vascular. În afara simpaticului cu cele două tipuri de receptori adrenergici, un rol important deţine, în vasomotricitate, simpaticul dilatator colinergic. După Folkow şi Uvnäs (1954), acesta ar produce pe cale cortico-hipotalamo-spinală vasodilataţia neuro-reflexă de la nivelul musculaturii striate în stare de activitate.

Printr-un mecanism similar, de natură simpatico-colinergică, se realizează şi vasodilataţia cutanată din timpul secreţiei sudorale. Fenomenul, fiind potenţat de ezerină şi suprimat prin atropină, pare a avea la bază participarea acetilcolinei ca substanţă mediatoare. Stimularea fibrelor simpatice colinergice de la nivelul glandelor sudoripare duce însă şi la formare de bradikinină, puternic vasodilatatoare. Participarea acesteia la producerea transpiraţiei din timpul fenomenelor de predomi-

nanță simpatică (efort fizic, emoții, agresivitate etc.) este în prezent unanim admisă.

Intricarea neuro-umorală dintre structurile simpatico-adrenergice, pe de o parte, și cele colinergice, pe de alta, dublată de interdependența simpatico-parasimpatică fac adeseori dificilă identificarea și diferențierea lor morfo-chimică și funcțională. Pe plan funcțional, descărcările eferente simpatice acționează simultan pe cord, vene și artere, determinând răspunsuri compensatoare din partea întregului aparat cardio-vascular. Luate în ansamblu, acestea sunt de tip vasoconstrictor, tahicardizant și hipertensiv. Hipertensiunea realizată de fenomenele de predominanță simpatico-adrenergică se datorește creșterii atât a debitului cardiac, cât și a rezistenței periferice.

Intensitatea reacțiilor reflexe vasculare depinde de bogăția inervației simpatice din teritoriul respectiv și de tonusul centrilor vasomotori. Datorită acestui fapt, splina, rinichiul, intestinul și pielea prezintă o vasomotricitate mai crescută decât mușchii scheletici, inima sau creierul, care realizează fluctuații mari circulatorii pe cale predominant umorală. Vasoconstricția din teritoriul splanhnic, de exemplu, dirijează sângele spre țesutul muscular sau cerebral activ și invers, determinând o veritabilă balansare circulatorie abdomino-periferică.

La rândul său, calea eferentă vagală participă la reglarea neuroreflexă a circulației prin intermediul cordului, ale cărui frecvență și forță de contracție diminuate contribuie, alături de scăderea tonusului nervos simpatic, la reducerea debitului cardiac și la coborârea presiunii sanguine, ori de câte ori aceasta are tendință la creștere peste valorile normale.

Căile eferente vago-simpatice asigură astfel legătura dintre centrii reflecși coordonatori ai activității cardio-vasculare și organele efectoare respective, constituind veriga nervoasă indispensabilă oricărei ajustări hemodinamice rapide impuse de nevoile locale sau generale ale organismului.

7.3.3.2. Reglarea umorală

Reglarea umorală completează și prelungește în timp efectele reglării nervoase. Ea se realizează cu ajutorul substanțelor vasoconstrictoare și vasodilatatoare, reprezentate de mediatorii chimici simpatico-parasimpatici, catabolitii acizi, hormonii locali de tipul monoaminelor (serotonină, histamină) și polipeptidelor vasoactive (bradikinină, angiotensină), al gazelor sanguine, principalilor ioni etc.

a) **Substanțele mediatoare.** Din categoria substanțelor mediatoare prevăzute cu acțiuni vasoconstrictoare fac parte mediatorii simpatico-adrenergici, *noradrenalina și adrenalina*, cunoscute sub numele generic de catecolamine. În timp ce noradrenalina provoacă efecte predominant vasoconstrictoare de 1,5—1,7 ori mai puternice decât ale adrenalinei, aceasta din urmă determină răspunsuri bifazice, vasoconstrictoare urmate de vasodilatație compensatoare. Proprietățile vasoconstrictoare ale cate-

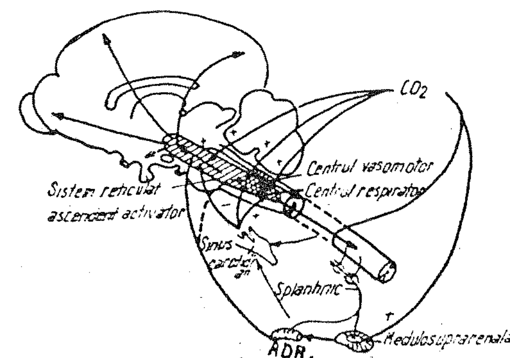


Fig. 209. Influențe umorale asupra centrilor vasomotori din formațiunea reticulată.

colaminelor se exercită cu predominanță asupra teritoriului arteriolo-capilar din ariile: splanhnică (splină, ficat, rinichi, intestin), pulmonară și cutanată, bogate în receptori adrenergici. Spre deosebire de noradrenalină, care, cu mici excepții, acționează numai asupra alfa-receptorilor adrenergici (vasoconstrictori), adrenalina stimulează și beta-receptorii adrenergici (vasodilatatori). De aici, efectele sale duble, atât vasoconstrictoare, cât și vasodilatatoare.

În general, sensul reacțiilor vasculare ține de predominanța unuia din cele două tipuri de receptori adrenergici. La nivelul vaselor coronare, de pildă, predominând receptorii de tip beta-adrenergic, mediatorii simpatici produc efecte coronarodilatatoare. Vasele musculaturii striate, inimii și creierului, fiind mai puțin sau deloc afectate de mediatorii simpatici, permit deplasarea sângelui mobilizat din organele abdominale de depozit către acestea, în vederea activării circulației la nivelul teritoriilor solicitate în timpul reacțiilor adreno-simpatice de tip ergotrop.

Paralel cu efectul vasoconstrictor periferic, catecolaminele circulante produc activarea formațiunii reticulate și centrilor vasomotori implicați în apariția răspunsurilor reflexe de autoreglare nervoasă, adaptare și control al circulației (fig. 209).

În plus, prin acțiunea metabolică indirectă, catecolaminele, și îndeosebi adrenalina, intensifică glicoliza, cu participarea cAMP rezultat din activarea adenilat ciclazei membranare, formatoare de acid lactic, dilatator și permeabilizant capilar. Acesta participă la producerea vasodilatației compensatoare, împreună cu ionii de potasiu și cu plasmakininele formate secundar activării proteazelor tisulare (kalicreine) de către adrenalină.

Contrar catecolaminelor, *acetilcolina*, făcând oficiul de mediator chimic al fibrelor parasimpatice terminale și simpatico-parasimpatice ganglionare, acționează mai complex. Prin acțiunea parasimpatomimetică directă provoacă vasodilatație periferică și inhibarea activității contractile a cordului. Răspunsurile dilatator și cardioinhibitor sunt însă de scurtă durată, datorită inactivării imediate de către colinesteraze. Cea

de-a doua acţiune a acetilcolinei, excitoganglionară, contribuie la apariţia reacţiilor compensatoare adreno-simpatice, eliberatoare de catecolamine, de la nivelul ganglionilor simpatici şi medulosuprarenalei, considerată, din punct de vedere funcţional, drept ganglion simpatic mai dezvoltat. Ca exemplu de reacţie compensatoare simpatică poate fi dat fenomenul de scăpare ventriculară (*escape*), a cărui natură adrenergică a fost dovedită cu ajutorul reserpinei, substanţă spoliatoare de catecolamine. În timp ce la animalul normal inima oprită prin excitarea electrică a vagului îşi reia contractilitatea ritmică înainte de întreruperea stimulării, reluarea activităţii contractile a cordului nu se mai produce pe preparatul în prealabil reserpinizat. Rezultă că, în condiţii normale, acetilcolina exercită atât efecte cardioinhibitoare directe, cât şi acţiuni indirecte, catecolamin-eliberatoare la nivelul structurilor simpatico-adrenergice. Prin acţiunile indirecte, acetilcolina asigură antagonismul interstimulant dintre componenta vagală şi cea simpatică a reglării circulaţiei.

b) **Cataboliţii acizi.** În afara mediatorilor chimici simpatico-parasimpatici, un rol important în autoreglarea presiunii sanguine revine cataboliţilor acizi (CO_2, H^+, acid lactic, ATP, adenozină etc.). Aceştia sunt puternic vasodilatatori şi hipotensori. Acţiunea lor se exercită cu predominanţă la nivelul vaselor mici din teritoriul arteriolo-capilar. Prin efectele dilatatoare locale asigură în primul rând creşterea fluxului sanguin şi satisfacerea nevoilor circulatorii crescute ale organelor în stare de hiperactivitate, fenomen cunoscut sub denumirea de hiperemie funcţională. Creşterea conţinutului în cataboliţi acizi, rezultaţi din combustiile exagerate tisulare, intervine apoi în reacţiile vasodilatatoare locale şi generale din timpul diverselor suprasolicitări (fizice, neuro-psihice, traumatice etc.), în vederea contracarării vasoconstricţiei adreno-simpatice şi tendinţei la hipertensiune neuro-reflexă. Acumulaţi în exces, cataboliţii acizi pot sustrage, prin vasodilataţia arterelor mici şi permeabilizarea exagerată a capilarelor, o parte importantă din volumul sanguin, predispunând la hipotensiune şi chiar colaps vascular. În cazul bioxidului de carbon, ca principal catabolit acid, acţiunea vasodilatatoare periferică este dublată însă de reacţii vasoconstrictoare şi hipertensive de origine reflexă, produse prin stimularea medulosuprarenalei, zonelor reflexogene şi centrilor vasomotori din formaţiunea reticulată bulbară.

În felul acesta, cataboliţii acizi rezultaţi din combustiile celulare acţionează nu numai ca factori locali de drenaj biologic, ci joacă un rol determinant în producerea fenomenelor de reglare şi adaptare a circulaţiei la nevoile nutritive tisulare.

c) **Hormonii locali.** Cea de a treia categorie de factori umorali implicaţi în autoreglarea presiunii sanguine este reprezentată de hormonii locali, sau tisulari. Aceştia sunt substanţe biologic active rezultate din metabolismul propriu al ţesuturilor şi necesare atât asigurării fluxului sanguin local, cât şi activităţii lor specifice. Dintre factorii umorali care-şi dispută candidatura pentru rolul de hormoni locali implicaţi în reglarea circulaţiei fac parte histamina, serotonina şi polipeptidele vasoactive.

Histamina este un puternic agent dilatator al arteriolelor, dublat de o marcată acţiune de creştere a permeabilităţii capilare. Cele mai mari cantităţi de histamină se găsesc în piele, tubul digestiv şi ţesutul pulmonar. Ea rezultă din decarboxilarea histidinei la nivelul mastocitelor, unde se găseşte depozitată sub formă de granule, alături de heparină, şi se eliberează atât spontan, cât, mai ales, în timpul agresiunilor tisulare fizice sau chimice, reacţiilor alergice etc. Iritaţia filetelor senzitive provoacă, prin reflexe locale de axon, eliberarea unei substanţe puternic vasodilatatoare de tip histaminic. Acumulată în exces, aceasta poate duce la dereglarea presiunii sanguine, predispunând la hipotensiune şi stare de şoc. În condiţii normale, intervenţia ei este însă limitată la autoreglarea circulaţiei locale şi constă în dilatarea ritmică a sfincterului arteriolar precapilar.

La rândul său, *serotonina* — metabolit al triptofanului, provoacă vasoconstricţie în teritoriul splanhnic şi vasodilataţie cutanată, mai marcată la nivelul segmentului cefalic. Efectele sale, diferite în funcţie de aria vasculară, afectează homeostazia circulatorie în tumorile carcinoide ale tubului digestiv, hipersecretoare de serotonină.

Un rol important în reglarea umorală a presiunii se atribuie în ultimul timp *polipeptidelor vasoactive*, reprezentate de *plasmakinine* şi *angiotensină*.

Plasmakininele rezultă din acţiunea unor enzime proteolitice asupra precursorului alfa$_2$-globulinic, denumit kininogen. Principala enzimă proteolitică implicată în formarea de kinine plasmatice este kalicreina, prezentă în ţesuturi şi uneori sub formă inactivă, de kalicreinogen. Anoxia, acidifierea, traumele tisulare şi reacţiile de tip antigen-anticorp transformă kalicreinogenul inactiv în kalicreină activă, formatoare de plasmakinine.

Dintre acestea fac parte bradikinina, formată din 9 aminoacizi, kalidina, din 10 aminoacizi, şi metionilkalidina, cu 11 acizi în lanţul polipeptidic. Cea mai activă s-a dovedit a fi bradikinina, prevăzută cu proprietăţi puternice vasodilatatoare. Injectarea a 1 μg de bradikinină în artera brahială la om determină creşterea de 6 ori a fluxului sanguin în membrul superior respectiv. Introducerea unei cantităţi infime intradermic provoacă un marcat edem local prin creşterea permeabilităţii capilare.

La concentraţii molare egale, efectele dilatatoare şi permeabilizante ale bradikininei sunt de 10—15 ori mai intense decât ale histaminei. În timp ce presiunea sistolo-diastolică scade brutal, frecvenţa şi debitul cardiac cresc, ca urmare a reacţiilor neuro-reflexe declanşate de efectele iritante ale bradikininei asupra filetelor senzitive. Ca şi histamina, plasmakininele par să deţină un rol mai mult fiziopatologic, participarea lor fiind limitată în condiţiile normale la reglarea şi adaptarea circulaţiei locale.

Angiotensina este un octapeptid prevăzut cu acţiuni vasoconstrictoare de 40—60 de ori mai puternice decât ale noradrenalinei. Ea rezultă din acţiunea enzimei proteolitice — renina — asupra unui precursor plasmatic de natură alfa$_2$-globulinică, denumit angiotensinogen, şi a en-

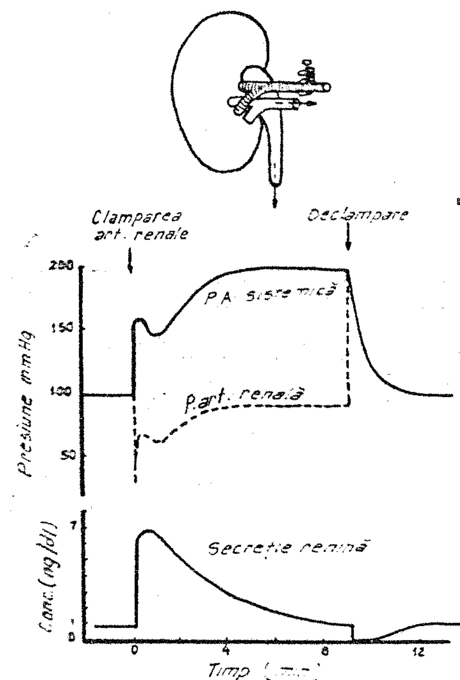


Fig. 210. Efectele presoare ale clampării arterelor renale.

zimei de conversie a angiotensinei I inactive în angiotensină II activă. Principala sursă de renină constituind-o aparatul juxtaglomerular de la nivelul arteriolelor aferente ale rinichiului, toate dereglările circulatorii care produc ischemie renală, inclusiv clamparea arterelor renale, se însoțesc de lansarea acesteia în circulație și de formare crescută de angiotensină (fig. 210). Prin constricția arteriolelor de la nivelul circulației generale și renale, angiotensina determină creșterea presiunii sanguine, ca urmare a rezistenței periferice crescute, precum și retenția de apă și săruri în organism. Participarea sistemului renină-angiotensină la menținerea sau dereglarea echilibrului hidroelectrolitic este mai complexă. După cum se va vedea la capitolul de fiziologie renală, un rol important revine secreției de aldosteron, stimulată de către angiotensină. Prin acest dublu mecanism, activitatea sistemului renină-angiotensină participă atât la autoreglarea presiunii sanguine, cât și la realizarea hipertensiunii de cauză renală. Hipotensiunea, scăderea Na^+ plasmatic, volumul sanguin și fluxul renal stimulează secreția de renină și formarea de angiotensină, în vederea restabilirii echilibrului tensional și invers. Ischemia renală, produsă de scăderea presiunii arteriale, determină renin-eliberarea, duce la formarea crescută de angiotensină, ale cărei acțiuni vasoconstrictoare și aldosteron-eliberatoare cresc rezistența periferică și volumul sanguin

în hipertensiunea arterială renală (fig. 211). În paralel, crește eliberarea de kalicreină și eritropoietină renală, în vederea întregirii reacțiilor vasculare și volemice necesare restabilirii echilibrului tensional (fig. 212).

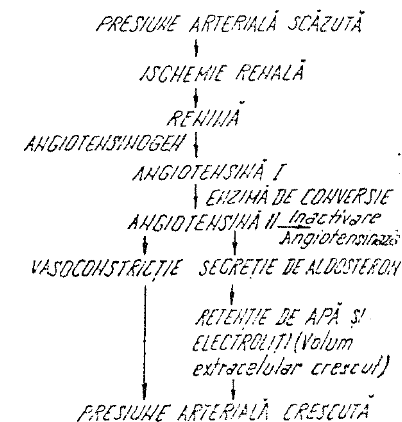


Fig. 211. Teoria renină-angiotensină a reglării presiunii arteriale.

Un interes crescând pentru homeostazia circulatorie se acordă în ultimul timp participării posibile a prostaglandinelor și vasopresinei.

Prostaglandinele, rezultate din degradarea acizilor grași nesaturați (arahidonic, prostanoic etc.) cu ajutorul ciclooxigenazelor tisulare, prezintă acțiuni vasoconstrictoare, în cazul seriei $F_{1\alpha}$ și $F_{2\alpha}$, și vasodilatatoare, în cazul seriilor PGA și PGE. Efectele lor vasculare sunt implicate mai mult în autoreglarea circulației locale. Spre deosebire de prostaglandine, tromboxanii participă atât la producerea vasoconstricției locale, cât și la activarea agregării plachetare, formatoare de trombusuri vasculare.

Prin intermediul unui derivat al prostaglandinelor format la nivelul endoteliului vascular și denumit de Furchgott (1981) factorul de relaxare derivat din endoteliu (EDRF), prostaciclinele (PGI_2) se opun atât agre-

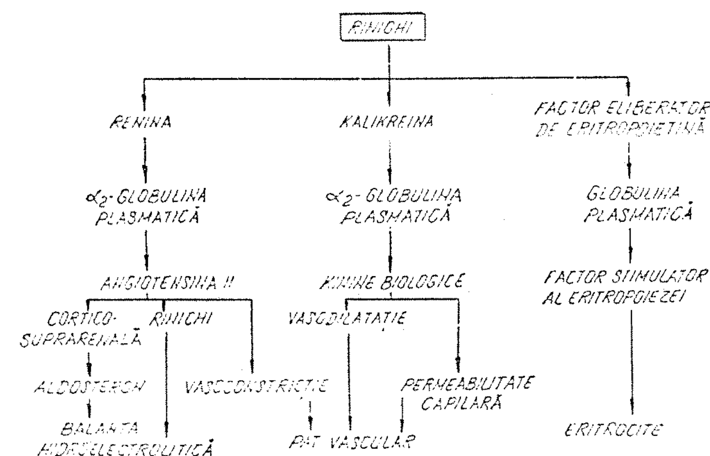


Fig. 212. Rolul rinichiului în homeostazia circulatorie.

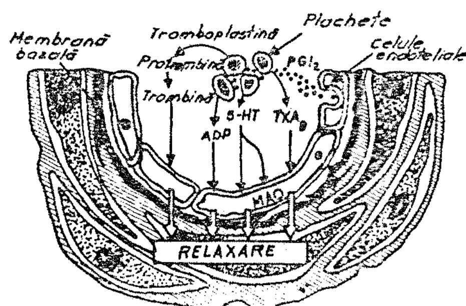


Fig. 213. Rolul factorului endotelial de relaxare (după Shepherd şi Vanhoutte, 1985).

gării plachetare, cât şi efectelor vasoconstrictoare ale tromboxanilor (TXA_2) şi serotoninei (5-HT), producând relaxarea vaselor de calibru mic ale teritoriului arteriolo-capilar. Participarea celulelor endoteliale la generarea de PGI_2 şi inhibarea efectelor agregante şi vasoconstrictoare ale TXA_2 este schiţată în fig. 213.

Prezenţa monoaminoxidazei (MAO) în endoteliul vascular asigură degradarea concomitentă a serotoninei.

Factorul endotelial de relaxare (EDRF) descoperit în endoteliul vascular de către Furchgott şi Zawaski (1980) şi identificat ulterior cu monoxidul de azot (NO), exercită de asemenea efecte modulatoare în sens inhibitor asupra tonusului vascular bazal. El rezultă atât în celulele endoteliale cât şi în musculatura netedă vasculară din metabolizarea L-argininei pe calea şuntată a ciclului ureei cu ajutorul enzimei NO-sintetaza. Activând guanilat ciclaza, EDRF (NO) determină creşterea GMP ciclic, ale cărui proprietăţi miorelaxante sunt cunoscute. Acestea au la bază inhibarea calciului celular, ca factor de cuplare a excitaţiei membranare cu contracţia musculară.

În afara cuplului endotelial antagonist: prostaglandinele, prostaciclinele — vasodilatatoare — şi tromboxanii, $PGF_2\alpha$ — vasoconstrictori, un interes crescând prezintă în ultimii ani monoxidul de azot (NO) şi endotelina.

Monoxidul de azot (NO) este de fapt identic cu EDRF, considerat iniţial derivat prostaglandinic. În realitate, NO rezultă din transformarea argininei în citrulină sub influenţa L-arginin sintetazei din citoplasma celulelor endoteliale. Deşi durata de viaţă a NO este foarte scurtă (6—7 s) relaxarea produsă de acesta durează câteva minute datorită formării de cGMP ca mesager secund şi a efectelor sale activatoare asupra canalelor lente de K^+ de la nivelul membranelor musculaturii netede vasculare.

Printr-un mecanism similar de activare a guanilat ciclazei şi formării de cGMP, se produc efectele vasodilatatoare ale nitroprusiatului de sodiu, nitraţilor organici şi nitriţilor anorganici.

Endotelina, ca peptid de secreţie a celulelor endoteliale, se găseşte atât în plasmă, cât şi în ţesutul vascular sub trei forme. La om şi porc predomină endotelinele 1 şi 3. Concentraţia sa plasmatică la om variază în jurul a 2 pg/ml. Endotelina este prevăzută cu acţiuni vasoconstric-

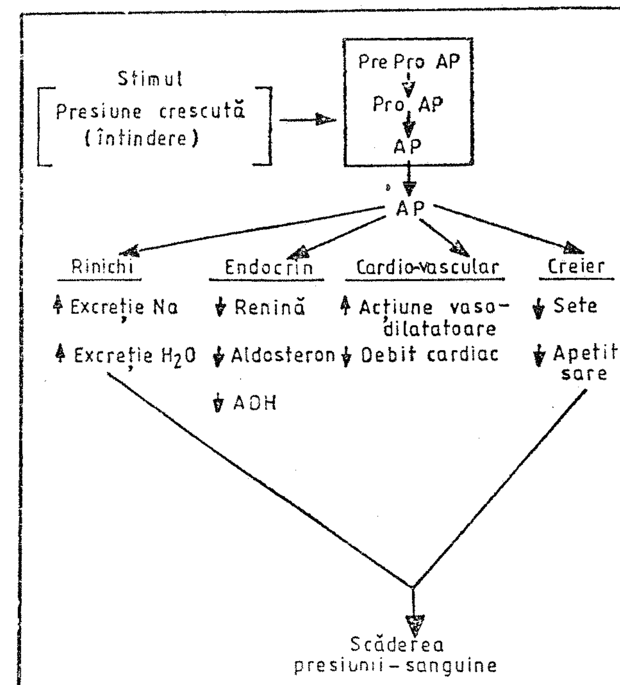


Fig. 214. Participarea atriopeptinului (AP) la reglarea presiunii sanguine.

toare de tip angiotensinic, de cinci ori mai puternice decât ale acesteia, îndeplinind rol de cotransmiţător simpatico-adrenergic alături de noradrenalină.

Autoradiografic s-a constatat că endotelina se fixează pe tunica medie a arterelor, determinând vasoconstricţie şi predispoziţie la depozite ateromatoase.

Efectele vasoconstrictoare sunt dublate de natriureză, ca urmare a inhibiţiei transportului activ de Na^+ la nivelul tubilor uriniferi. În felul acesta, endotelina pare să participe la reglarea presiunii arteriale pe cale dublă, atât vasculară, cât şi volemică.

Vasopresina, deşi îşi exercită acţiunea principală asupra resorbţiei tubulare de apă, intervine şi în reglarea presiunii sanguine prin efectele sale vasoconstrictoare. Participarea ei la reacţiile umorale compensatoare a fost dovedită experimental în cazurile de scădere marcată (60 mmHg) a tensiunii arteriale.

Factorul natriuretic atrial (ANF) sau atriopeptinul (AP), eliberat de cardiomiocitele atriale sub influenţa distensiei auriculare, este un pep-

tid format din 28 de aminoacizi, care are acţiuni vasodilatatoare, hipotensive, diuretice şi natriuretice. El participă la reacţiile neuro-endocrine compensatoare produse de întinderea fibrelor musculare atriale determinată de întoarcerea venoasă crescută şi supraîncărcarea auriculelor în general (fig. 214).

În afara acţiunilor inhibitoare asupra resorbţiei tubulare de sodiu şi secreţiei de renină, ANF inhibă eliberarea de aldosteron şi vasopresină, contracarând efectele centrale şi periferice ale sistemului renină-angiotensină.

Alte peptide prezente în cord (substanţa P, neurotensina, VIP) par să participe la autoreglarea umorală a circulaţiei şi balanţei hidrosaline.

7.3.3.3. Integrarea reacţiilor nervoase şi umorale

Între reglarea neuro-umorală rapidă, asigurată prin reacţii reflexe compensatoare de tip simpatico-parasimpatic, şi cea predominant hormonală de lungă durată se situează un sistem intermediar de reglare şi control, reprezentat de reacţiile vasculare locale (stresul de relaxare) şi schimbul lichidian capilar. La acestea se adaugă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care, prin controlul lichidian renal şi modificările volemice corespunzătoare, asigură trecerea de la reglarea neuro-umorală rapidă la reglajul hormonal de lungă durată. Computerizând reacţiile nervoase şi umorale compensatoare, Guyton (1973) a izbutit să stabilească secvenţa şi durata acestora (fig. 215).

În timp ce răspunsurile reflexe baro- şi chemoreceptoare apar în primele secunde de la producerea dezechilibrului hemocirculator, cele umorale se instalează mai lent, în minutele şi orele următoare. Acţiunea conjunctă a celor două componente se realizează prin fenomene de autoreglare şi control de tip cibernetic. Conţinând elemente componente comune (centri de comandă, mărime comandată şi conexiune inversă) şi

Fig. 215. Secvenţa răspunsurilor compensatoare neuro-umorale (după Guyton, 1973).

Fig. 216. Schema reglării cibernetice a presiunii sanguine. P, presiune. dP/dt, diferenţă sistolo-diastolică.

comportându-se analog circuitelor din maşinile cu comandă automată, cordul şi vasele sunt reglate de rezultatul propriei lor activităţi prin mecanisme de *feed-back* negativ şi pozitiv (fig. 216).

Conexiunea inversă este reprezentată de nervii depresori Hering şi Ludwig-Cyon, care transmit în permanenţă semnalele electrice determinate de excitarea zonelor reflexogene la centrii vasomotori din bulb. Detectarea variaţiilor în plus sau în minus ale presiunii şi gazelor sanguine se face cu ajutorul receptorilor de la nivelul sinusului carotidian şi zonei endo-cardo-aortice, care îndeplinesc rol de veritabili traductori ai semnalelor preso- şi chemoreceptoare în influx nervos. Frecvenţa şi amplitudinea potenţialelor de acţiune ale nervilor depresori cresc în condiţiile distensiei zonelor reflexogene şi scad odată cu coborârea presiunii sanguine sub valorile normale.

În funcţie de mesajele sosite la centrii vasomotori, pornesc impulsuri corectoare spre obiectul comandat, reprezentat în cazul de faţă de inimă şi vase, pe calea nervilor simpatico-parasimpatici. La rândul său, răspunsul efectorului cardio-vascular influenţează, prin bucla creată de conexiunea inversă, activitatea sistemului de comandă, realizând un control

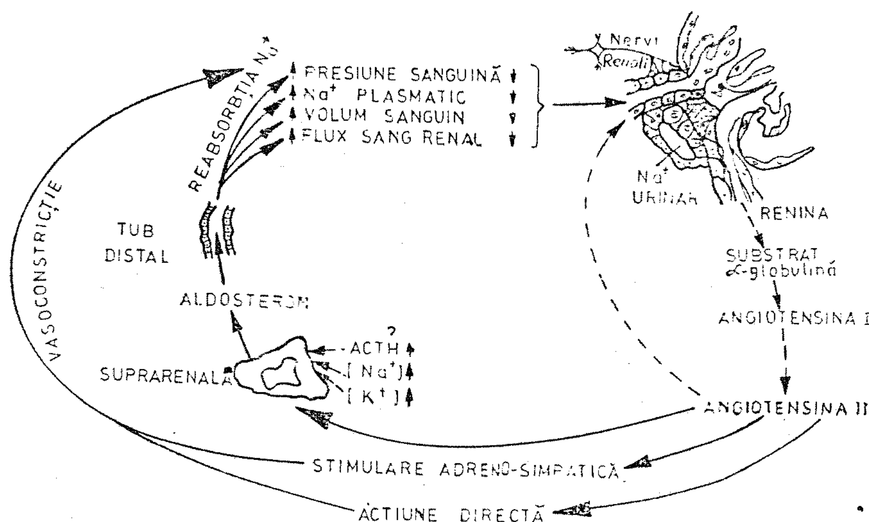


Fig. 217. Rolul circulației în autoreglarea sistemului renină-angiotensină.

permanent asupra acestuia, în vederea evitării erorilor și adaptării la noile condiții de funcționare.

Prin fenomene similare de *feed-back* pozitiv și negativ, variațiile presiunii arteriale și ale fluxului sanguin renal participă la autoreglarea secreției de renină ca principal factor vasoconstrictor și aldosterono-eliberator (fig. 217).

În cazul fenomenelor de *feed-back* pozitiv, scăderea presiunii arteriale și a fluxului sanguin renal, producând ischemierea rinichilor, activează eliberarea de renină și formarea de angiotensină vasoconstrictoare, aldosterono- și catecolamino-eliberatoare, ca principali factori de creștere și restabilire a echilibrului presional. Reacții inverse, de *feed-back* negativ, se produc în cazul creșterii presiunii sanguine peste valorile normale cu ajutorul acelorași factori umorali, ale căror eliberare și activitate sunt compensator inhibate de creșterea atât a fluxului sanguin renal, cât și a Na^+ plasmatic.

Modificând activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, presiunea arterială influențează ambele componente, volemică și vasculară, ale homeostaziei circulatorii, în vederea restabilirii și menținerii sale în limite constante.

În felul acesta, autoreglarea cibernetică a presiunii arteriale privește nu numai reglarea neuro-reflexă de scurtă durată, ci se extinde și asupra autoreglării hormonale de lungă durată.

7.4. CIRCULAȚIA CAPILARĂ

Capilarele reprezintă segmentul intermediar al arborelui vascular situat între artere și vene, cu rol esențial în asigurarea schimburilor lichidiene, nervoase și nutritive tisulare. Împreună cu arteriolele din care derivă și venulele cu care se continuă, ele formează patul vascular terminal al microcirculației, cu particularități structurale și funcționale.

7.4.1. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ALE CAPILARELOR

Structură. O primă particularitate a capilarelor o constituie faptul că nu prezintă musculatură netedă. După descoperirea lor de către Malpighi (1661), au început să apară date morfologice care atrăgeau atenția, într-un prim moment, asupra structurii microscopice diferite a vaselor. Ulterior, s-a precizat că, pe măsură ce se ramifică și-și reduc diametrul, arteriolele conțin musculatură netedă din ce în ce mai redusă. La nivelul metarteriolelor apar discontinuități ale acesteia, care sfârșesc în teritoriul precapilar cu un veritabil sfincter muscular (fig. 218).

Totodată, s-a remarcat că rețeaua capilară este dublată în anumite țesuturi și organe (pielea extremităților, plămâni, tub digestiv etc.) de anastomoze arterio-venoase prevăzute cu musculatură netedă. Variațiile de tonus ale acesteia, produse pe cale nervoasă sau umorală, determină fie scurtcircuitarea, fie dirijarea unei cantități mai mari de sânge spre capilarele din jur. În modul acesta, anastomozele arterio-venoase contribuie, alături de sfincterul precapilar, la reglarea fluxului sanguin prin capilare.

La rândul lor, capilarele propriu-zise sunt constituite dintr-un singur strat de celule endoteliale dispuse pe o membrană bazală externă de natură polipeptidică. În afara acesteia, se găsesc din loc în loc celulele periteliale descrise de Rouget și considerate mult timp ca formațiuni mioepiteliale contractile. După datele mai noi, periteliul capilar ar fi însă de origine reticulo-endotelială, cu rol de barieră fagocitară între capilare și spațiile interstițiale. Grosimea peretelui capilar, fiind de 0,3—0,8 μm,

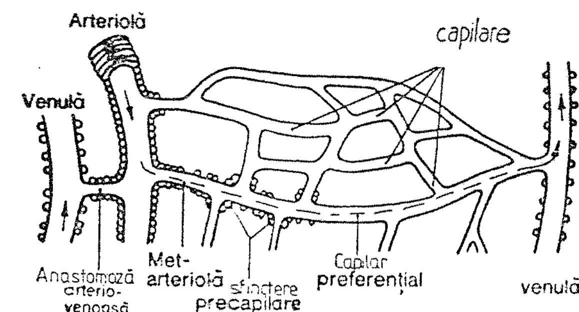


Fig. 218. Patul vascular terminal.

permite trecerea prin difuziune, osmoză sau ultrafiltrare a tuturor substanțelor cu greutate moleculară mică, din sânge în plasma interstițială.

Pe de altă parte, cercetările microscopelectronice moderne au evidențiat, în afara mitocondriilor, prezența în celulele endoteliale a unor vezicule de 500—700 Å, implicate în transportul prin pinocitoză a substanțelor macromoleculare din lumenul capilar spre plasma interstițială, în vederea ajungerii lor la celulele din jur. Distanța dintre capilare și celulele deservite de acestea nu depășește în general 20 µm.

La rândul său, membrana celulei endoteliale este prevăzută cu mici discontinuități, cu diametrul de 80—90 Å, denumite pori membranari, prin care trec cu ușurință apa și substanțele micromoleculare (electroliți, cristaloide, gaze etc.). Dacă din punct de vedere structural capilarele se împart în arterio-venoase și capilare propriu-zise, pe plan funcțional ele pot fi continue, fenestrate și discontinue, după cum posedă sau nu pori inter- și intracelulari (endoteliali și bazali).

Ritmul de difuziune a moleculelor de apă prin membrana capilară este de aproape 40 de ori mai mare decât acela al deplasării liniare a plasmei de-a lungul capilarului. Datorită acestui fapt, apa din plasmă este schimbată cu apa din lichidul interstițial în intervalul scurt de deplasare a sângelui prin rețeaua capilară. Odată cu apa străbat membrana capilară, în proporție diferită, substanțele lipo- și hidrosolubile cu greutatea moleculară sub 5 000 daltoni.

Dacă am nota cu 1 permeabilitatea porilor capilari pentru apă, a cărei greutate moleculară este 18, atunci trecerea prin membrană a glucozei, cu greutatea moleculară de 180, ar reprezenta 0,6 din valoarea primei, iar aceea a inulinei, cu greutatea moleculară de 5 000, doar 0,2. În cazul albuminei, cu greutatea moleculară de 69 000, permeabilitatea capilară fiind sub 0,0001 justifică incapacitatea macromoleculelor proteice de a trece din sânge în plasma interstițială și, totodată, concentrația de aproximativ 4 ori mai redusă a proteinelor în acest sector. Așa se explică faptul că, în comparație cu plasma sanguină, al cărei conținut în proteine este de 7,3 g/dl, lichidul interstițial conține numai 1,5—1,8 g/dl substanțe proteice.

Densitate, dimensiuni. Deși sunt de dimensiuni foarte mici, respectiv de 0,6—1 mm lungime și de 5—20 µm în diametru, capilarele realizează pe plan funcțional o suprafață mare de contact evaluată de Krogh la aproximativ 6 300 m^2 pentru organismul uman adult, datorită densității impresionante a acestora în organele cu funcții înalt diferențiate.

Astfel, numărul capilarelor din ficat, plămân, rinichi, creier și glandele cu secreție internă depășește 4 000/mm^3. În inimă și măduva spinării, densitatea lor este cam de 3 000/mm^3, iar în mușchi și piele variază între 400 și 3 000/mm^3, după cum organul se găsește în stare de repaus sau de activitate. Vasele, țesutul adipos și conjunctiv prezintă o densitate mai mică.

În general, gradul de capilarizare diferă substanțial în cele două situații. Dacă în repaus numărul capilarelor deschise (active) din mușchi

este doar de 200—300/mm^3, în timpul contracției numărul acestora crește de peste 10 ori, realizând creșterea corespunzătoare a debitului sanguin local și hiperemia funcțională caracteristică mușchiului în stare de activitate. Fenomenul se datorește sensibilității deosebite a capilarelor față de substanțele vasodilatatoare de tipul bioxidului de carbon, acidului lactic și adenozinei rezultate din procesele degradative din timpul contracției musculare. În repaus, capilarele prezintă, din contră, tendința la închidere prin procesul invers, de vasoconstricție locală, realizat de data aceasta cu participarea oxigenului din sângele capilar.

Cercetările asupra microcirculației capilare au stabilit, de altfel, un oarecare grad de independență a capilarelor față de restul circulației generale, reprezentată de capacitatea acestora de a se închide și deschide ritmic, cu o frecvență de 6—12/min, sub influența O_2 și CO_2 din sânge, fenomen cunoscut sub numele de vasomoție.

Rolul circulației capilare. Ca principală zonă de schimb între sânge și plasma interstițială extracelulară, capilarele reglează schimburile nutritive și circulatorii în funcție de necesitățile locale și generale ale organismului. În afara rolului nutritiv, circulația capilară participă la menținerea temperaturii corpului în limite constante. Ori de câte ori organismul este expus la temperaturi crescute, capilarele se dilată, în vederea favorizării pierderilor de căldură odată cu transpirația (0,6 calorii pentru fiecare ml apă). Frigul, din contră, determină capilaroconstricție, pentru a reduce pierderea de căldură prin iradiere, convecție sau conducție. Crescând sau scăzând fluxul sanguin cutanat, capilaromotricitatea pielii îndeplinește rolul unui adevărat radiator reglabil.

Cel de al treilea principal rol al circulației capilare privește homeostazia circulatorie. Cantitatea de sânge care circulă la nivelul rețelei capilare reprezintă în repaus doar 5—7% din masa sanguină totală. În stare de activitate musculară intensă, capilarele se dilată, putând sustrage la persoanele neantrenate până la 30% din cantitatea de sânge circulant, cu răsunet funcțional cardio-vascular nefast. Fenomene inverse, de supraîncărcare a patului vascular, pot apărea în caz de capilaroconstricție generalizată.

Hemodinamică. Datorită dimensiunilor mici și rezistenței mari pe care capilarele o opun în fața undei pulsatile sanguine, viteza de scurgere a sângelui la nivelul patului capilar scade brutal la 0,5—0,8 mm/s, favorizând efectuarea schimburilor de substanțe nutritive și toxice dintre sânge și țesuturi. În segmentul arterial al capilarului, scurgerea este încă ritmică, în timp ce în porțiunea venoasă devine uniformă, continuă.

Presiunea cu care sângele circulă în teritoriul capilar variază, de asemenea, la nivelul celor două segmente. Folosindu-se metoda directă a puncționării capilarului cu ajutorul unei micropipete conectate la un manometru cu mercur, s-a constatat că presiunea sanguină capilară este de 35—36 mmHg la nivelul patului arterial și scade la 10—12 mmHg în teritoriul său venos.

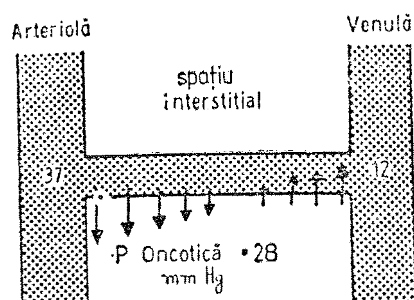


Fig. 219. Reprezentarea schematică a gradientelor de presiune la nivel capilar.

Determinarea cu ajutorul metodelor indirecte, bazate pe măsurarea presiunii necesare colabării patului capilar, dă valori ceva mai mici decât cele obţinute cu metodele directe. Aceste valori variază în plus sau în minus, după cum capilarele se găsesc în stare de dilataţie sau constricţie. Dilataţia capilară produsă fie de iritaţia locală prin mecanismul reflexului de axon, fie de creşterea temperaturii mediului ambiant, se însoţeşte de mărirea atât a presiunii cât şi a vitezei de scurgere a sângelui capilar. Uneori poate apărea un veritabil puls capilar, care capătă o semnificaţie semiologică deosebită în anumite boli, cum este cazul insuficienţei aortice.

Scăderi ale presiunii sanguine capilare se constată în urma capilaroconstricţiei de origine nervoasă sau umorală, provocată de emoţii, frig, descărcări adreno-simpatice etc. În aceste cazuri, concomitent cu reducerea presiunii şi vitezei de circulaţie a sângelui capilar, pot surveni modificări compensatoare de tip hipertensiv ale presiunii sanguine în teritoriul supraiacent, cu răsunet posibil general.

Spre deosebire de sistemul arterial, care funcţionează în regim de înaltă presiune, patul capilar împreună cu teritoriul venos, vasele limfatice şi circulaţia pulmonară constituie sectoare vasculare de joasă presiune.

Circulaţia capilară este guvernată de factori presionali, nervoşi şi umorali atât locali, cât şi generali.

Ca factori presionali intervin, pe de o parte, presiunea hidrostatică, iar, pe de alta, presiunea coloidosmotică. După Starling, la nivelul capilarelor se confruntă valorile variabile ale presiunii hidrostatice din segmentele arterial şi venos ale acestora, cu presiunea coloidosmotică a plasmei, constantă în ambele sectoare capilare.

Spre deosebire de presiunea hidrostatică, care este de 36 mmHg la capătul arterial al capilarului şi 10—12 mmHg în partea sa venoasă, presiunea coloidosmotică (oncotică) rămâne practic nemodificată, în jurul a 28 mmHg (fig. 219).

Din interferenţa celor două presiuni rezultă deplasarea într-un sens sau altul a conţinutului lichidian capilar. Predominanţa presiunii hidrostatice asupra celei coloidosmotice la nivelul segmentului arterial al capilarelor determină deplasarea prin difuziune şi filtrare a apei şi substanţelor nutritive din sânge în plasma interstiţială. În teritoriul venos al capilarului, unde presiunea de absorbţie coloidosmotică predomină asupra celei hidrostatice, are loc fenomenul invers, de absorbţie şi intrare a plasmei interstiţiale în lumenul capilar. În felul acesta, conţinutul lichidian al capilarelor realizează un circuit închis transmembranar dinspre polul arterial spre cel venos, utilizând plasma interstiţială drept punte de legătură.

După datele mai noi, forţele pozitive şi negative care contribuie la deplasarea în afară a plasmei sanguine la nivelul segmentului arterial al capilarului şi invers în cazul polului venos sunt în număr de patru. Din însumarea lor rezultă că forţa predominantă în primul caz este presiunea hidrostatică, iar în cel de al doilea, presiunea coloidosmotică.

La nivelul polului arterial al capilarului acţionează, după Guyton (1966), o forţă pozitivă, de 8,5 mmHg, provenită din însumarea şi diferenţa următoarelor patru presiuni:

— presiunea capilară hidrostatică medie	+25 mmHg
— presiunea hidrostatică interstiţială	— 7 mmHg
— presiunea coloidosmotică interstiţială	+ 4,5 mmHg
	36,5 mmHg
— presiunea capilară coloidosmotică	28 mmHg
	8,5 mmHg

Primele trei presiuni, însumând 36,5 mmHg, favorizează deplasarea în afară a plasmei sanguine; cea de a patra, presiunea coloidosmotică, se opune cu o forţă doar de 28 mmHg, de unde diferenţa de +8,5 mmHg.

La nivelul capilarului venos, absorbţia plasmei interstiţiale este rezultatul presiunii pozitive, de 7,5 mmHg, dintre:

— presiunea capilară hidrostatică	+9 mmHg
— presiunea hidrostatică interstiţială	—7 mmHg
— presiunea coloidosmotică interstiţială	+4,5 mmHg
	20,5 mmHg
— presiunea capilară coloidosmotică	28 mmHg
	7,5 mmHg

Diferenţa mică, de numai 1 mmHg, dintre cele două forţe oponente face ca 9/10 din filtratul capilar arterial să se resoarbă la nivelul polului său venos, respectiv 11—12 cm³/min din cei 14 cm³/min filtraţi la nivel capilar. Restul de 1/10 din plasma filtrată va reprezenta limfa, ale cărei compoziţie şi cale de întoarcere diferă de cele ale sângelui venos.

În mod cu totul schematic, fenomenul de interferenţă presională capilară descris de Starling este arătat în fig. 220.

Creşterea presiunii hidrostatice peste valorile normale, însoţită de scăderea presiunii coloidosmotice din cazul hidratărilor exagerate, poate atrage după sine rămânerea unei părţi din apa interstiţială în ţesuturi sub formă de edeme. Hipoproteinemiile carenţiale, hepatice şi renale produc edeme prin acelaşi mecanism al scăderii presiunii coloidosmotice

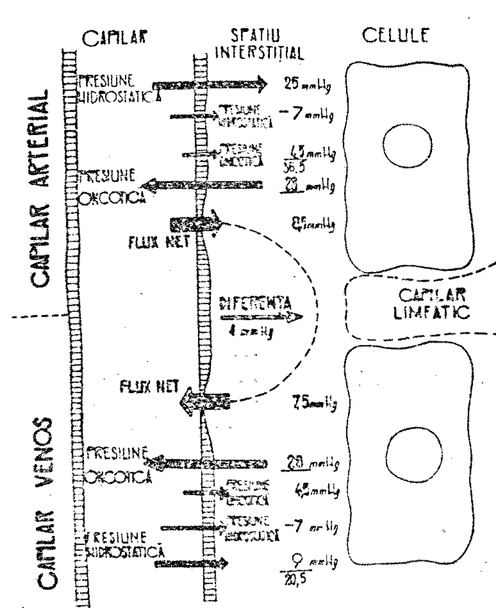


Fig. 220. Echilibrul Starling la nivel capilar.

şi insuficienţei procesului de resorbţie a lichidului interstiţial la nivel capilar.

Tonusul capilar. Este starea de semidistensie permanentă a capilarelor, întreţinută pe cale nervoasă şi umorală locală.

Componenta nervoasă este reprezentată atât de fibrele amielinice simpatico-parasimpatice de la nivelul metarteriolei şi sfincterului precapilar, cât şi de filetele mielinice somato-senzitive, care asigură sensibilitatea nervoasă în teritoriile peri-, pre- şi postcapilar. Capilarele propriu-zise, deşi sunt lipsite de fibre nervoase, prezintă totuşi variaţii importante de calibru, imprimate de modificările de presiune şi flux sanguin de la nivelul metarteriolelor, venulelor şi anastomozelor arterio-venoase. Variaţiile pasive ale diametrului capilar depind însă de elasticitatea şi extensibilitatea capilarelor, întreţinute, la rândul lor, atât de metabolismul propriu al celulelor endoteliale, cât şi de constituenţii plasmei sanguine şi interstiţiale. Dintre aceştia, cataboliţii acizi şi substanţele vasoactive, ca adrenalina şi noradrenalina (vasoconstrictoare), histamina şi plasmakininele (vasodilatatoare), afectează profund tonusul capilar şi capilaromotricitatea în general.

Stimularea directă sau neuro-reflexă a elementelor contractile precapilare poate determina fie vasodilataţia şi creşterea fluxului sanguin în capilare, fie vasoconstricţie arterială însoţită de scăderea cantităţii de sânge circulant prin teritoriul subiacent capilar.

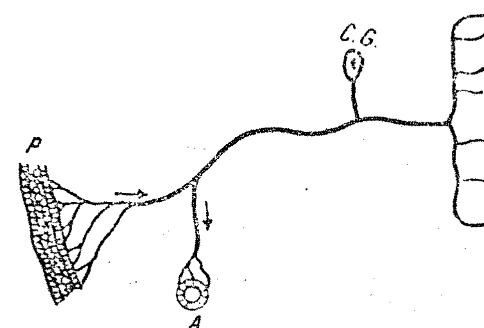


Fig. 221. Reflexul de axon. P, piele. A, arteriolă. C.G., corp celular.

Fenomenul de capilarodilataţie apare evident atât în cazul dermografismului, cât şi al reacţiilor reflexe locale de axon, în care dilataţia capilară reprezintă factorul determinant al congestiei şi modificărilor de permeabilitate generatoare de edem local.

După 15—20 s de la aplicarea unui excitant dureros pe tegumente sau după simplul grataj al pielii, se produce tripla reacţie locală de axon (hiperemie, edem, papulă), cunoscută sub numele de *triada Lewis*. La baza declanşării sale stă stimularea antidromică a filetelor senzitive din imediata vecinătate, cu participarea unei substanţe puternic capilarodilatatoare, de tipul histaminei, după unii autori, sau al derivaţilor de adenozină, după alţii (fig. 221). Printr-un mecanism similar apar reacţiile urticariene, de intoleranţă la frig, substanţe străine de origine medicamentoasă sau alimentară etc. Un aspect interesant legat de tonusul capilar îl reprezintă hiperemia reactivă, constantă după obstruarea de scurtă durată a circulaţiei. La aproximativ 10—15 s de la îndepărtarea garoului plasat pe un membru, apare o stare de congestie în segmentul subiacent obstruării, determinată de cataboliţii acizi acumulaţi în timpul întreruperii circulaţiei. Hiperemia postobstructivă evidenţiază rolul factorilor umorali locali la producerea modificărilor de tonus capilar. Atât dermografismul, cât şi hiperemia reactivă se utilizează ca teste de reactivitate vasomotorie.

7.4.2. REGLAREA CIRCULAŢIEI CAPILARE

Din cele de mai sus rezultă că reglarea circulaţiei capilare se realizează, ca şi la nivelul altor segmente ale sistemului vascular, pe cale dublă, nervoasă şi umorală.

7.4.2.1. Reglarea nervoasă

Afectează indirect circulaţia capilară fie prin fibrele vegetative simpatico-parasimpatice de vecinătate, fie prin intermediul modificărilor de tonus arteriolar, sau cu participarea căii derivate arterio-venoase.

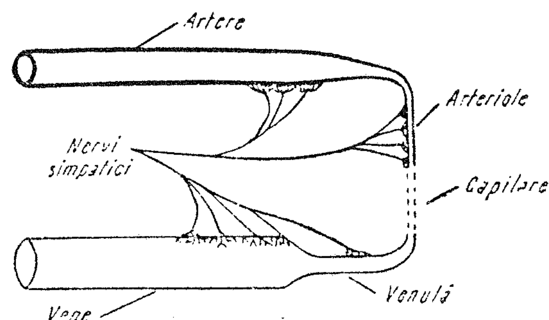


Fig. 222. Inervația simpatică a teritoriilor pre- și postcapilar.

Prezența fbrelor vasoconstrictoare simpatice la nivelul teritoriilor pre- și postcapilar (fig. 222) a fost pusă în evidență mai întâi de Cl. Bernard (1852) cu ajutorul experienței simple de secționare a lanțului simpatic cervical la iepure, urmată de capilarodilatație și creșterea fluxului sanguin în urechea de partea respectivă.

La rândul lor, filetele vegetative capilarodilatatoare aparțin fie parasimpaticului cranio-sacrat, pentru teritoriile capilare subordonate acestora, fie simpaticului colinergic, a cărui prezență a fost dovedită, din 1954, de Folkow și Uvnäs în diverse țesuturi și organe, inclusiv pielea.

În sens capilarodilatator acționează, după cum s-a văzut, și reflexele locale de axon, provocate de excitarea antidromică a filetelor senzitive terminale ale aceluiași neuron.

Reacțiile neuro-reflexe locale capilaromotorii sunt sub controlul permanent al centrilor vasomotori medulari și bulbari, al căror tonus este întreținut de centrii cortico-diencefalici. De aici, reacțiile vasomotorii de origine centrală psihoafectivă, de tipul eritemului pudic, palorii sau congestiei tegumentelor feței din timpul emoțiilor puternice etc.

7.4.2.2. Reglarea umorală

Spre deosebire de reglarea nervoasă de vecinătate, componenta umorală a reglării capilaromotricității influențează cu predominanță patul capilar propriu-zis. În afara mediatorilor chimici simpatico-adrenergici (adrenalina și noradrenalina) și colinergici (acetilcolina), prevăzuți cu acțiuni antagoniste, capilaroconstrictoare în primul caz și capilarodilatatoare în cel de al doilea, un rol deosebit în reglarea fluxului sanguin capilar revine cataboliților acizi nespecifici de tipul CO_2, H^+ și acidului lactic. Excesul de CO_2 și deficitul de O_2 par a interveni în menținerea tonusului sfincterian capilar. Vasomoția, ca fenomen ritmic de închidere și deschidere a capilarelor cu frecvență joasă (6—12/min), este dependentă de concentrația sângelui capilar în aceste gaze. Excesul de CO_2 duce la deschiderea capilarelor în vederea creșterii fluxului sanguin și îndepărtării lui pe calea circulației de întoarcere, iar prezența O_2 în

concentrație suficientă predispune la creșterea tonusului capilar și la închiderea lor tranzitorie. Adaptarea circulației capilare la necesități se realizează, astfel, cu participarea obligatorie a gazelor sanguine.

In afara acestora și a cataboliților acizi, un loc important dețin adenozina, histamina, serotonina și plasmakininele, ale căror acțiuni capilarodilatatoare sunt bine cunoscute. Acumularea lor în exces contribuie la producerea reacțiilor vasodilatatoare locale din hiperemia reactivă, inflamație și șoc.

In cazul adenozinei, rezultată din degradarea ATP, se admite rolul acesteia mai ales la realizarea capilarodilatației din miocard, mușchii scheletici și vasele cerebrale, cu participarea a două tipuri de receptori specifici (A_1 și A_2).

În cazul histaminei, răspunsurile capilarodilatatoare se datoresc scăderii rezistenței arteriolelor terminale și creșterii presiunii în vene, pe care histamina le contractă, realizând fenomene de stază și dilatație capilară predominant pasive.

La rândul său, serotonina eliberată de plachete și mastocite provoacă capilarodilatație și creșterea permeabilității capilare, mai ales în teritoriul cutanat. La nivelul vaselor renale, meningiene și pulmonare, serotonina este constrictoare.

Unul din principalii factori de activare a sistemului kinino-formator este hipoxia tisulară. Aceasta predispune atât la acumulare de cataboliți acizi, cât și la formarea excesivă de bradikinină și histamină, pentru a asigura creșterea fluxului sanguin la nivelul organelor în stare de hiperactivitate.

Paralel cu efectele capilarodilatatoare, cataboliții acizi, histamina, serotonina și bradikinina cresc permeabilitatea capilară și schimburile dintre sânge și țesuturi, în vederea intensificării lor și satisfacerii nevoilor metabolice locale.

Prostaglandinele sunt, de asemenea, substanțe vasoactive locale, rezultate din degradarea acidului arahidonic, ca principal constituent al fosfolipidelor membranare. Activarea unei ciclooxigenaze de către hipoxie, dezechilibrele presionale și hidroelectrolitice locale generează formarea de prostaglandine (PGA, PGE) și prostacicline (PGI_2) — capilarodilatatoare, sau de PGF_{2alfa} și tromboxani — capilaroconstrictori. Prezența prostaglandinelor în aproape toate țesuturile și efectele lor vasculare diferite fac din acestea candidați ideali pentru rolul reglator local la nivelul teritoriului arteriolo-capilar.

Intre angiotensină și bradikinină există un veritabil antagonism la nivel arteriolo-capilar, cu rol important în reglarea fluxului sanguin local. Ambele polipeptide rezultă din acțiunea unor enzime proteolitice tisulare (renină, kalicreină) asupra aceleiași globuline plasmatice (fig. 223).

Autoreglarea predominant chimică a circulatiei capilare depinde în primul rând de intensitatea activității tisulare. În funcție de starea de repaus sau de activitate, combustiile celulare vor duce la formarea unor cantități mai mari sau mai mici de factori capilarodilatatori locali, care vor adapta fluxul sanguin capilar la nevoile locale și generale ale orga-

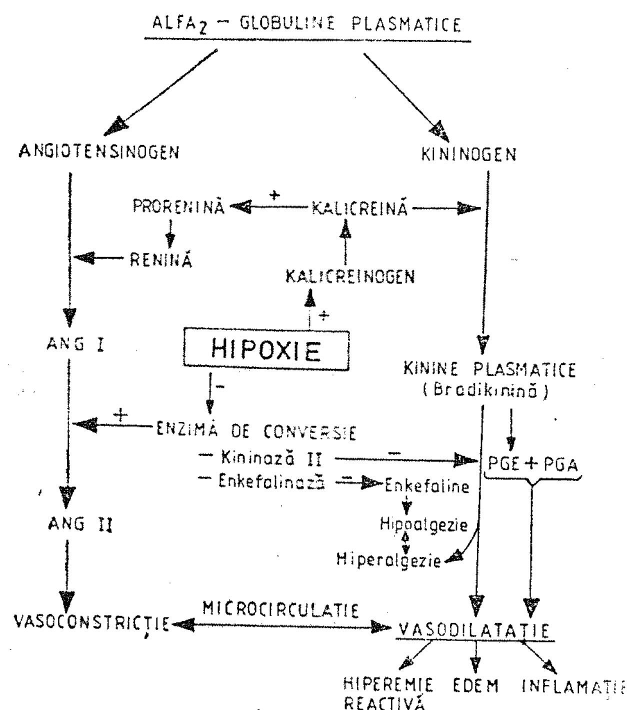


Fig. 223. Participarea SRA și a kininelor plasmatice la reglarea microcirculației.

nismului. Ca agenți fizici, intervin căldura, în sens capilarodilatator, și frigul, în sens capilaroconstrictor, cu acțiune predominantă asupra sfincterului precapilar. Expunerea prelungită la frig provoacă însă capilarodilatație paradoxală, ca urmare a formării de substanțe dilatatoare locale de tipul histaminei, bradikininei și prostaglandinelor. La acestea se adaugă vasodilatația produsă prin reflex de axon de către stimularea nociceptivă locală. Printr-un mecanism similar, de modificare a tonusului metarteriolei și sfincterului precapilar, se realizează închiderea sau dilatația capilarelor în funcție de starea de repaus sau de activitate a țesutului respectiv. În condiții de repaus tisular, majoritatea capilarelor sunt închise și inactive, pentru ca, în stare de activitate, acestea să se dilate sub influența metaboliților vasodilatatori, devenind active, în vederea asigurării fluxului sanguin crescut necesar combustiilor tisulare.

Stimulii mecanici produc, din contră, contracția sfincterului precapilar, urmată de incapacitatea sângelui de a ajunge la nivelul patului capilar propriu-zis, realizând golirea capilarelor și așa-zisa reacție albă, prin mecanism local dublu, umoral și neuro-reflex, de axon.

7.5. CIRCULAȚIA VENOASĂ

După ce a cedat oxigenul și substanțele nutritive la nivelul rețelei capilare, sângele încărcat cu bioxid de carbon se întoarce prin vene la nivelul inimii drepte, de unde va fi pompat apoi în mica circulație în vederea îndepărtării acestuia și reoxigenării la nivelul teritoriului alveolo-capilar.

Sistemul venos al marii circulații este reprezentat de venule, vene mici, mijlocii și mari, ce se varsă în auriculul drept sub un regim de joasă presiune. Venele pulmonare, spre deosebire de restul sistemului venos, transportă sângele oxigenat de la plămâni în auriculul stâng.

7.5.1. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ALE SISTEMULUI VENOS

Din punct de vedere structural, venele sunt conducte fibro-musculare al căror calibru crește de la periferie spre pompa centrală cardiacă. La nivel periferic, ele rezultă din confluarea segmentului venos al capilarelor în venule, ca principală cale de întoarcere a sângelui arteriolo-capilar. Anastomozele arterio-venoase funcționează cu intermitență ca o cale derivată, numai în anumite teritorii și condiții fiziopatologice. Spre deosebire de artere, venele sunt mai numeroase, conțin mai puțină musculatură netedă și au pereți mai subțiri, lumen și distensibilitate mai mare.

În timp ce în venele mici predomină fibrele musculare, venele mari conțin mai ales fibre elastice. De aici, cele două proprietăți principale ale venelor: extensibilitatea și contractilitatea.

Extensibilitatea sau **distensibilitatea** venelor este de aproximativ 6—10 ori mai mare decât a arterelor (în medie de 8 ori). Distensibilitatea totală, sau complianța, este creșterea maximă de volum determinată de creșterea presiunii. Cum volumul venelor este de 3 ori mai mare decât al arterelor, iar distensibilitatea depășește de 8 ori valoarea normală a acestora, complianța venoasă, ca produs dintre distensibilitate și volum, apare de 24 de ori superioară celei arteriale. Datorită diferenței de complianță a acestor două segmente vasculare, variațiile de volum se vor solda cu modificări mult mai mici ale presiunii cu care circulă sângele în vene decât în artere. În timp ce scăderea presiunii din vene cu 1 mmHg va fi urmată de creșterea presiunii arteriale cu 24 mmHg, ridicarea acesteia din urmă cu 1 mmHg va determina reducerea presiunii venoase doar de 1/24 mmHg. Venele, fiind capabile să depoziteze mari cantități de sânge fără modificări ale presiunii venoase, sunt numite și arii de depozit ale circulației. Gravitația exercită o presiune hidrostatică însoțită de distensia venelor situate sub nivelul cordului, în timp ce teritoriul venos de deasupra pompei cardiace este colabat în poziție ortostatică.

Venele destinse, supuse unui regim presional constant, posedă capacitatea de a se adapta la distensie, relaxându-se după un anumit timp.

Această capacitate de relaxare tensională deține un rol major în stocarea sângelui sau a lichidelor perfuzate la nivelul organelor de depozit.

Intim corelată cu extensibilitatea este elasticitatea venelor. Studiile asupra raportului volum-presiune au arătat că atunci când presiunea este zero, vena este practic colabată. Creșterea presiunii din interiorul venei este urmată de mărirea volumului acesteia și de trecerea de la starea colabată la o secțiune circulară a lumenului vascular. Elasticitatea venoasă devine evidentă din momentul când secțiunea a ajuns circulară și presiunea continuă să crească. Peste o anumită presiune, creșterile presionale vor produce creșterea mai lentă a volumului, în funcție de conținutul în fibre elastice al venei respective. În general, venele sunt mai extensibile decât arterele numai atunci când presiunea este joasă. Această condiție fiind îndeplinită de sistemul venos care funcționează în regim de joasă presiune se asigură distensibilitatea mai mare a venelor decât a arterelor.

Contractilitatea este cea de a doua proprietate a venelor, întreținută de prezența fibrelor musculare netede, mai ales la nivelul venelor de calibru mic și mijlociu. Tonusul venos se datorește inervației predominant simpatice a acestora și diverșilor factori umorali excitatori și inhibitori ai contractilității musculaturii netede din vene. Variațiile de tonus la nivelul venulelor controlează rezistența postcapilară, ajustând împreună cu sfincterul arteriolar precapilar presiunea capilară. Controlul nervos și umoral al contractilității venoase asigură, prin intermediul modificărilor de volum și presiune, stagnarea sau lansarea în circulație a unor mari cantități de sânge, cu răsunetul corespunzător asupra homeostaziei circulatorii generale. Modificările de debit sanguin în funcție de diametru (conductanța) sunt, de asemenea, mai mari în cazul venelor decât al arterelor. Atât venoconstricția, cât și venodilatația modifică întoarcerea și presiunea venoasă centrală, cu răsunet asupra debitului cardiac.

7.5.2. FUNCȚIILE VENELOR

Principalul rol al venelor este de transport al sângelui neoxigenat, încărcat cu substanțe rezultate din metabolismul celular, de la periferie la inimă. Excepție fac doar venele pulmonare, care conduc spre cord un sânge oxigenat la nivelul teritoriului alveolo-capilar.

Un al doilea rol al venelor este acela de depozit și rezervor sanguin. Dacă se introduc 1 000 ml ser intraarterial, numai 5—10% din cantitatea perfuzată rămân în circulația sistemică, restul fiind depozitat în sistemul venos. Datorită volumului și distensibilității venoase superioare arterelor, peste 75% din masa sanguină se găsește în vene (fig. 224).

În timp ce arterele conțin doar 750 ml de sânge, venele depozitează cam 2 800—3 500 ml. Variații în plus sau în minus ale acestor valori pot apărea în funcție de gradul de extensibilitate și contractibilitate a sistemului venos. Creșterea presiunii venoase, care rezultă în urma unor astfel de variații, constituie principalul factor de mobilizare și activare a întoarcerii venoase, în cazurile de amenințare a echilibrului hemocirculator.

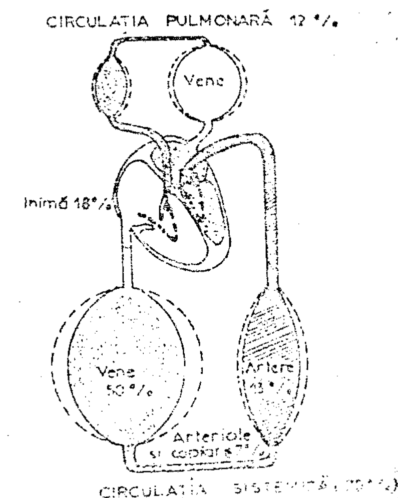


Fig. 224. Volumele de sânge din venele și arterele marii și micii circulații.

Dintre organele cu rol de rezervor sanguin, implicate în menținerea homeostaziei circulatorii, fac parte splina, ficatul, marile vene abdominale, plexul venos subcutanat și parenchimul pulmonar.

7.5.3. FACTORII ÎNTOARCERII VENOASE

Întoarcerea sângelui venos în atriul drept este rezultatul participării conjuncte a mai multor factori, începând cu pompa cardiacă și sfârșind cu aspirația toracică și contracția musculară. Factorul determinant al circulației centripete venoase este reprezentat de gradientul presional existent între capătul periferic și cel central (cardiac) al sistemului venos, realizat prin mecanismul împingerii din urmă (*„vis à tergo"*) a sângelui de către forța de propulsie restantă a cordului, printr-un sistem tubular cu suprafață de secțiune crescândă și rezistență la flux redusă. Presiunea venoasă este în poziție clinostatică de 12 mmHg, la extremitatea periferică a venelor, și de —1,5, —2 mmHg la nivelul auriculului drept, locul de vărsare a sângelui venos în cord. Deși diferența de presiune dintre cele două extremități ale sistemului venos este mică, în comparație cu cea din teritoriul arterial, ea este suficientă pentru a asigura, împreună cu factorii adjuvanți ai întoarcerii venoase, deplasarea centripetă a sângelui spre inima dreaptă.

Ca factori adjuvanți ai întoarcerii venoase acționează în sens *„vis à fronte"* aspirația cardiacă și toracică, presa abdominală, contracția musculaturii scheletice, forța gravitațională, valvulele venoase și tonusul capilar. Aceștia pot fi grupați în factori intravasculari și extravasculari. Din prima categorie face parte diferența de presiune sanguină dintre

extremităţile sistemului venos realizate de către pompa aspiro-respingătoare cardiacă.

Pompa cardiacă reprezintă principala forţă de care depinde întoarcerea venoasă, asigurând fenomenul de sucţiune realizat de coborârea planşeului auriculo-ventricular din timpul sistolei ventriculare şi de vidul postsistolic. Cele două componente cardiace exercită rol de veritabilă pompă aspiratoare asupra coloanei de sânge din marile vene spre auricule, ca urmare a scăderii succesive de presiune, mai întâi auriculară şi apoi ventriculară. Activitatea sistolo-diastolică cardiacă şi, în special, cea a ventriculului drept favorizează întoarcerea venoasă graţie scăderii postsistolice a presiunii atriale, realizând aspiraţia din faţă (*vis à fronte*) a coloanei de sânge spre auricule. Beneficiarul principal este teritoriul venos al cavei inferioare, întrucât, la nivelul cavei superioare acţionând gravitaţia, întoarcerea venoasă este mult uşurată.

Din cea de a doua categorie, a factorilor extravasculari, fac parte factorii modificatori ai presiunii transmurale şi calibrului venelor, cum sunt aspiraţia toracică, pompa musculară, presiunea abdominală etc.

Aspiraţia toracică intervine în inspir prin mecanismul accentuării presiunii negative intratoracice. Presiunea intratoracică subatmosferică este un important factor favorizant al întoarcerii venoase. Valorile sale negative cresc de la —4 mmHg, în expir, la —8, —10 mmHg, în inspirul obişnuit, de repaus. Odată cu creşterea diametrelor toracelui în cele trei sensuri (longitudinal, antero-posterior şi transversal) din timpul inspirului, presiunea negativă din cuşca toracică accentuându-se determină distensia venelor cave şi a auriculului drept, cu pereţii subţiri şi depresibili, urmată de scăderea rezistenţei la flux şi activarea scurgerii sângelui venos de la periferie spre cord.

Expirul forţat cu glota închisă (manevra Valsalva), transformând presiunea intratoracică din negativă în pozitivă, reduce întoarcerea venoasă cu consecinţe cardio-vasculare multiple (scăderea debitului bătaie, creşterea presiunii venoase periferice etc.).

Pe de altă parte, coborârea diafragmului în timpul inspirului apasă ca o presă asupra viscerelor abdominale şi, prin intermediul acestora, asupra venelor din teritoriul splanhnic, forţând deplasarea sângelui spre atriul drept. Creşterea presiunii intraabdominale, dublată de scăderea presiunii intratoracice, realizează astfel o veritabilă pompă respiratorie.

Forţa gravitaţională acţionează în poziţie ortostatică numai la nivelul teritoriului situat deasupra atriului drept, la nivelul căruia presiunea este zero. Cu excepţia venelor înconjurate de structuri rigide (sinusuri venoase cerebrale, vene vertebrale, hepatice, splenice), gravitaţia accentuează tendinţa de colabare a venelor. Efectul negativ al acesteia este contracarat în jumătatea inferioară a corpului de prezenţa valvulelor venoase şi de contracţia muşchilor scheletici.

Sistemul valvular este format din valvule în „cuib de rândunică", dispuse la distanţă de 5—7 cm una de alta, în vederea segmentării co-

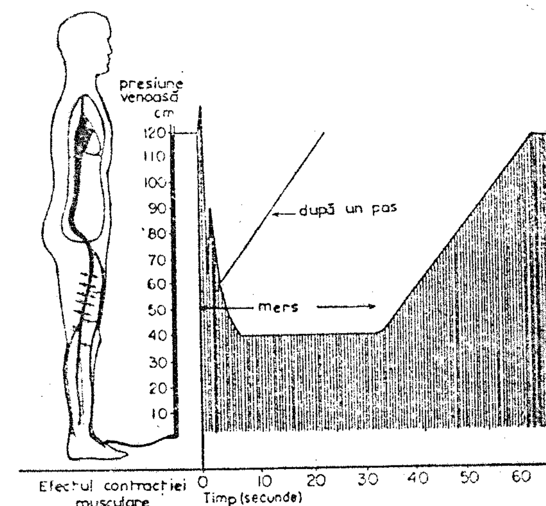


Fig. 225. Influenţa mersului asupra presiunii venoase în membrele inferioare.

loanei de sânge şi anihilării tendinţei sale la scădere şi stagnare în venele membrelor inferioare. Degradarea sistemului valvular din segmentul inferior al corpului predispune la stază venoasă şi varice, care adeseori se suprainfectează, dând naştere tromboflebitelor şi ulcerelor varicoase.

Contribuţia **musculaturii scheletice** deţine, de asemenea, un rol important printre factorii adjuvanţi ai circulaţiei de întoarcere din porţiunea distală a corpului.

Prin compresia şi masajul exercitat asupra venelor din teritoriul respectiv, contracţia muşchilor striaţi împinge sângele numai în sens centripet spre venele mari şi atriul drept, întrucât sistemul valvular se opune deplasării sale în sens invers. Datorită acestor efecte, contracţia musculară mai este numită şi pompă musculo-venoasă. Ea contribuie şi la reducerea presiunii venoase în poziţie ortostatică de la valoarea de 90 mmHg, în repaus, la 20—25 mmHg, în timpul activităţii musculare (fig. 225).

În plus, mişcarea produsă de contracţiile musculare evită acumularea cataboliţilor acizi, precum şi apariţia edemelor şi a fenomenului de oboseală. Pompa musculo-venoasă, reducând volumul de sânge din vene şi acumulările tisulare de apă şi cataboliţi acizi, se comportă ca o inimă periferică.

Un ultim factor adjuvant al întoarcerii venoase este **tonusul capilar.** Creşterea sa împiedică deplasarea sângelui din teritoriul arterial spre cel venos, reduce întoarcerea venoasă, iar scăderea tonusului capilar activează fluxul sanguin din artere spre vene. Una din primele dovezi experimentale ale activării circulaţiei venoase, prin mecanismul scă-

derii tonusului capilar, a fost adusă de Cl. Bernard (1852) pe urechea de iepure cu simpaticul cervical extirpat de partea respectivă.

Pulsația arterelor poate, de asemenea, influența în oarecare măsură întoarcerea venoasă.

7.5.4. PRESIUNEA VENOASĂ

Presiunea cu care sângele circulă prin vene este dependentă de presiunea hidrodinamică, dependentă la rândul ei de curgerea sângelui și de presiunea hidrostatică exercitată de masa sanguină asupra sistemului venos. Ea scade de la periferie spre venele mari și auriculul drept odată cu scăderea rezistenței la scurgere. În poziție orizontală, paralel cu creșterea calibrului venelor, se constată scăderea presiunii, ajungându-se de la 12 mmHg, în cazul capilarelor venoase, la 7—8 mmHg, în venele mici, și la 3—4 mmHg, la nivelul venelor de calibru mijlociu. În venele mari și auriculul drept, presiunea sângelui atinge valori de 0 sau chiar negative, de —1,5, —2 mmHg, cu maxima de —4 mmHg în inspirul forțat (fig. 226).

În comparație cu presiunea venoasă centrală, presiunea venoasă periferică prezintă mari variații în funcție de teritoriul urmărit. În poziția verticală variațiile oscilează între —10 mmHg, în sinusul sagital, și +90 mmHg, la nivelul venelor plantare.

În mica circulație, presiunea venoasă variază în jurul valorii de 6—8 mmHg, la nivelul capilarelor pulmonare, și de 4—5 mmHg, în

Fig. 226. Variațiile presiunii venoase în ortostatism.

Fig. 227. Metode sângerânde de determinare a presiunii venoase.

auriculul stâng, deși presiunea sistolo-diastolică din artera pulmonară reprezintă doar a 6-a parte din cea existentă în aortă (22/8 mmHg). Datorită acestui fapt, presiunea hidrostatică prezintă la nivelul teritoriului alveolo-capilar pulmonar valori inferioare presiunii coloidosmotice, ceea ce face ca procesele de resorbție să predomine asupra celor de difuziune și, astfel, să se evite pericolul transudatelor pulmonare în condiții normale.

Metodele de determinare a presiunii venoase sunt, ca și în cazul presiunii arteriale, de două feluri: directe și indirecte.

Primele, fiind metode sângerânde, prezintă avantajul preciziei și presupun puncționarea uneia din venele superficiale. Ca instrumente de măsură se folosesc fie manometre cu apă tip Moritz-Tabora, fie flebomanometre cu capsulă aneroidă de tipul celui imaginat de Villaret (fig. 227).

În ambele cazuri, subiectul este așezat în poziția culcat pe spate, cu capul ușor ridicat și cu segmentul venos explorat la nivelul atriului drept, pentru a se evita reacțiile cardio-vasculare declanșate de stimularea zonei reflexogene tricuspidiene (reflex Bainbridge). Pentru determinarea presiunii venoase centrale se va recurge la cateterismul cardiac, completat cu măsurarea sau înregistrarea variațiilor de presiune din auriculul drept în timpul activității sale sistolo-diastolice.

Metodele indirecte au la bază principiul compresiei cu valoare cunoscută a uneia din venele superficiale, cu ajutorul unui manșon de cauciuc prevăzut cu un manometru cu apă în derivație (manometrul Recklinghausen). Presiunea de colabare a venei depinzând nu numai de factorul venos presional, ci și de consistența părții moi, determinarea indirectă este mai puțin exactă. Cu caracter orientativ poate servi însăși inspecția venelor dispuse la loc vizibil, cu presiune de peste 15 mmHg.

În general, presiunea venoasă periferică variază între 7—15 cm coloană de apă; valorile de peste 25 cm coloană de apă sunt patologice.

Variațiile presiunii venoase sunt fiziologice și patologice.

Creșteri fiziologice pot apărea în toate cazurile de activare a circulației, ca urmare a dilatației capilare și trecerii unei cantități mai mari de sânge din sistemul arterial spre teritoriul venos. Asemenea situații se întâlnesc, în primul rând, în efortul fizic de diferite grade, care, mărind afluxul venos, va crește și presiunea venoasă. În același sens vor acționa stările emoționale și fenomenele de predominanță simpatică, producătoare de vasoconstricție. Însăși trecerea de la clinostatism la ortostatism determină creșterea normală a presiunii venoase în jumătatea inferioară a corpului. Datorită greutății și presiunii hidrostatice mari a sângelui, presiunea venoasă în membrele inferioare va urca în poziția bipedă până la valori de +90 mmHg. De aici, staza și edemele posturale la sedentari, precum și necesitatea mișcării, în vederea reducerii presiunii venoase crescute cu ajutorul contracției musculare.

Ingestia exagerată de lichide, mărind masa sanguină, poate, de asemenea, determina creșterea tranzitorie a presiunii venoase.

Un loc aparte ocupă modificarea presiunii și întoarcerii venoase de cauză centrală. Creșterea presiunii intratoracice, provocată de expirul forțat cu glota închisă (proba Valsalva), se însoțește atât de scăderea afluxului venos spre inima dreaptă, ca urmare a presiunii venoase crescute retrograd, cât și de reacții cardio-vasculare reflexe, reprezentate de tahicardie și hipotensiune.

Fenomenul apare în timpul eforturilor intense, de ridicare, împingere sau tragere, care necesită fixarea cuștii toracice și poate fi folosit la sportivi, ca mijloc de testare a gradului de adaptare la efort.

Creșteri patologice ale presiunii venoase se întâlnesc în insuficienta cardiacă, precum și în tumori, colecții, anevrisme și alte obstacole ale circulației venoase de întoarcere.

Insuficiența cardiacă, însoțindu-se de creșterea presiunii în auriculul drept și venele mari, produce stază venoasă, cianoză, edeme, hepatomegalie, puls jugular etc.

Scăderi ale presiunii venoase apar fie în caz de hemoragie, fie în stările de șoc, însoțite de trecerea unei părți din plasma sanguină în spațiile interstițiale prin exoplasmie.

Pulsul venos reprezintă deformările pulsatile determinate de variațiile de presiune venoasă, transmise retrograd de la nivelul auriculului drept la venele mari. Înregistrarea pulsului venos, denumită *flebogramă*, se face la jugulară, cu ajutorul unei capsule elastice Marey sau al celulei fotoelectrice plasate deasupra fosei supraclaviculare. Subiectul este așezat în poziție culcat, cu extremitatea cefalică puțin deasupra punctului de referință reprezentat de valvula tricuspidă.

Înregistrând modificările presionale venoase concomitent cu manifestările mecanice, electrice și stetacustice din timpul diverselor mo-

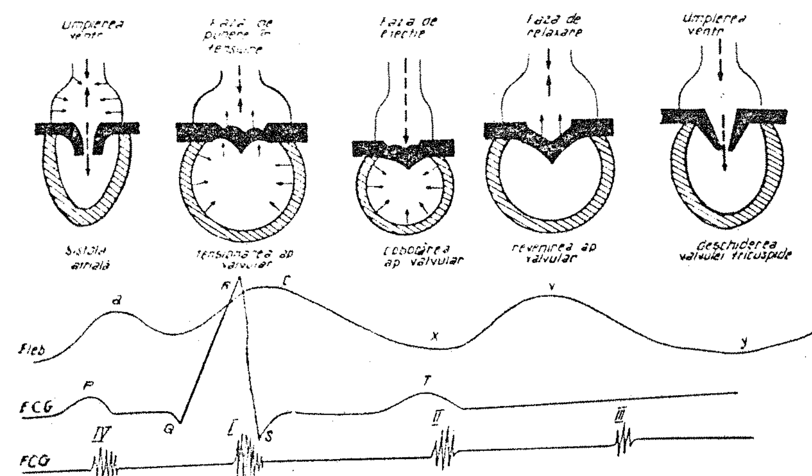


Fig. 228. Manifestările mecanice, electrice, stetacustice și flebografice în timpul revoluției cardiace.

mente ale revoluției cardiace, flebograma prezintă trei deflexiuni pozitive (a, c, v) și două negative (x, y) (fig. 228).

Semnificația fiziologică a undelor flebografice este următoarea:

— unda pozitivă a corespunde sistolei auriculare. Lipsa valvulelor între venele mari și atriul drept face ca creșterea presiunii auriculare să se transmită spre vena jugulară. Ca expresie a activității contractile a auriculului drept, deflexiunea a va avea o amplitudine proporțională cu presiunea intraatrială din timpul sistolei auriculare;

— unda pozitivă c se datorește ridicării planșeului atrio-ventricular în timpul sistolei izometrice ventriculare și bombării sale spre cavitatea atrială dreaptă;

— deflexiunea următoare negativă, notată cu x, reflectă coborârea planșeului atrio-ventricular în faza de contracție izotonică a ventriculelor, care, crescând volumul atrial, scade presiunea intraauriculară;

— cea de a treia undă pozitivă, denumită v, se datorește revenirii planșeului atrio-ventricular la începutul diastolei ventriculare, în faza de relaxare izometrică;

— ultima deflexiune y este negativă și corespunde deschiderii valvulei tricuspide și umplerii ventriculare postsistolice, însoțită de scăderea retrogradă a presiunii sângelui din atriul drept și vena jugulară.

În general, pulsul venos nu oferă indicații cantitative asupra ciclului cardiac. Unele informații pot fi obținute totuși cu privire la durata intervalului P—R sau a fazelor de umplere rapidă și lentă. Pentru aprecieri mai exacte este necesară înregistrarea simultană a pulsului arterial.

7.5.5. REGLAREA CIRCULAȚIEI VENOASE

Pentru a asigura un aport suficient de sânge la cordul drept în vederea realizării unui debit cardiac corespunzător nevoilor variabile ale organismului, întoarcerea venoasă este reglată și adaptată la necesități pe cale dublă, nervoasă și umorală.

Reglarea nervoasă asigură reacțiile venoase prompte, de natură simpatică în majoritatea cazurilor. În timp ce fibrele simpatico-adrenergice venoconstrictoare sunt bine reprezentate la nivelul sistemului venos din întregul organism, parasimpaticul vasodilatator acționează doar în teritoriile cefalic și pelvin. Reacțiile neuro-reflexe vasomotorii sunt consecința stimulării baroreceptorilor de la nivelul zonelor reflexogene clasice (sino-carotidiană, endocardo-aortică, auricul drept etc.) și constau în descărcări predominant simpatice cu participarea centrilor vasomotori bulbari. Ca și în cazul arterelor, venele se contractă sub influența excitării nervilor simpatici și se dilată după simpatectomie. Răspunsul venos precedă pe cel arterial în momentul trecerii de la clino- la ortostatism, producând creșterea volumului sistolic și a debitului cardiac. În felul acesta, venomotricitatea reflexă îmbunătățește performanțele pompei cardiace, ca principală formă de adaptare a circulației la diversele solicitări loco-regionale sau generale. La reglarea circulației venoase locale participă în sens dilatator și reflexele antidromice de axon, provocate de stimularea fibrelor senzitive din teritoriul respectiv.

Factorii umorali vasoconstrictori și vasodilatatori sunt, în linii mari, aceiași pentru teritoriul venos și cel arteriolo-capilar. Excepție face doar histamina, care exercită proprietăți constrictoare la nivelul venulelor, predispunând la stază capilară. În rest, catecolaminele (adrenalina, noradrenalina), angiotensina și vasopresina acționează în sens venoconstrictor, iar acetilcolina, cataboliții acizi (CO_2, acid lactic), plasmakininele și prostaglandinele A și E produc efecte vasodilatatoare.

Cât privește serotonina, aceasta influențează diferit patul vascular, după cum este vorba de teritoriul cutanat sau splanhnic. În timp ce tegumentele feței reacționează prin capilaro- și venodilatație, organele splanhnice, și mai ales rinichiul, răspund printr-o puternică vasoconstricție generalizată, urmată uneori de ischemie și necroză. Ca și în celelalte segmente ale sistemului vascular închis, factorii de reglare umorală participă atât la menținerea tonusului bazal al venelor, cât și la producerea reacțiilor cardiocirculatorii adaptative cu participare venoasă, potențând și prelungind în timp efectele reglării neuro-reflexe.

7.5.6. TIMPUL DE CIRCULAȚIE

Deplasarea sângelui propulsat de cord se realizează cu viteze diferite în cele trei sectoare ale arborelui vascular. Timpul în care sângele străbate un anumit segment al aparatului cardio-vascular poartă numele de timp de circulație. Datorită vitezei de circulație de 2—3 ori mai mici în vene decât în artere și reducerii sale până la 0,5 mm/s în

capilare, timpul de circulație depinde în mare măsură de sectoarele venos și capilar.

Dacă în capilarele venoase sângele circulă cu o viteză doar de 0,5—1 mm/s, la nivelul venei femurale atinge 62 mm/s, pentru ca în jugulara externă să depășească 215—253 mm/s. Viteza de circulație scade progresiv în teritoriul arterial de la cord spre periferie și crește în cazul întoarcerii venoase, pe măsură ce calibrul venelor este mai mare și mai aproape de pompa cardiacă centrală. Pentru aprecierea timpului de circulație parțială sau totală se folosesc metode subiective și obiective.

Primele au la bază utilizarea unor substanțe percepute de subiect sub formă de senzații specifice (dulce, sărat, amar etc.), în momentul când au ajuns pe cale sanguină la nivelul organelor de simț respective. In acest scop, se pot injecta într-una din venele cotului soluții de zaharină, $CaCl_2$ sau decol, obținându-se informații asupra timpului de circulație braț-limbă, care este de 10—12 s. Pentru a obține indicații asupra timpului braț-plămân (normal: 6 s), se va folosi o soluție de eter.

De preferat sunt însă metodele obiective, care se bazează pe administrarea intravenoasă de coloranți, izotopi sau substanțe ce provoacă efecte evidente în anumite teritorii vasculare.

Decelând substanța radioactivă (^{131}I înglobat în RISA) sau colorantă în vena simetrică de la plica cotului, se poate aprecia timpul de circulație totală, care, în condiții normale, este de 24 s.

Pentru determinarea timpului braț-față se utilizează proba cu histamină, producătoare de roșeață a tegumentelor feței, sau testul cu lobelină, care declanșează reflexul de tuse în momentul ajungerii sale la nivelul sinusului carotidian. Intervalul dintre administrarea intravenoasă și apariția acestor modificări este de 12—14 s.

Timpul de circulație apare scăzut în efort și hipertiroidism și crescut în insuficiența cardiacă.

7.6. CIRCULAȚIA LIMFATICĂ

S-a arătat anterior că o mică fracțiune din plasma existentă în spațiile interstițiale nu se resoarbe la polul venos al capilarelor, ci se întoarce la cord pe calea circulației limfatice.

Sistemul limfatic reprezintă calea derivată de drenaj al plasmei interstițiale restante spre torentul sanguin de întoarcere al marii circulații. Ca anexă a circulației sistemice, limfaticele sunt considerate din punct de vedere morfologic și funcțional drept „vene modificate".

Din punct de vedere structural, asemănător venelor, vasele limfatice sunt prevăzute cu valvule și rezultă din confluarea rețelei capilare formate din celule endoteliale dispuse pe o membrană bazală discontinuă. Datorită acestui fapt, capilarele limfatice, deși sunt închise la extremitatea liberă (capilare carbe), nu opun rezistență la trecerea proteinelor și particulelor din plasma interstițială în trunchiurile colectoare. Acestea

prezintă la exterior filamente de ancorare pe celulele din jur și un strat fin de celule elastice și musculare neregulate aranjate, care asigură motilitatea vaselor limfatice. Pe traiectul sistemului vascular limfatic se găsesc unul sau mai mulți ganglioni limfatici, implicați în procesele de apărare locală și generală ale organismului.

Rolul circulației limfatice este triplu, de drenaj, transport și apărare. Datorită permeabilității lor mai mari decât a rețelei capilare sanguine, capilarele limfatice asigură preluarea proteinelor cu greutate moleculară mare, lipidelor și chiar a corpurilor străine din spațiile interstițiale și trecerea acestora în circulație. La funcția de curățire și drenaj al spațiului lacunar intercelular se adaugă capacitatea de reținere și distrugere a corpilor străini (bacterii, celule, virusuri) ajunși la nivelul ganglionilor limfatici prin reacții locale de apărare nespecifică (reacție inflamatorie, fagocitoză) și specifică (anticorpogeneză, apărare imunitară).

La rândul său, funcția de transport privește atât constituenții plasmei interstițiale, cât și substanțele nutritive resorbite de la nivelul mucoasei gastro-intestinale. Mai ales grăsimile sunt absorbite pe această cale sub formă de chilomicroni. Absorbția din spațiile peritoneal, pleural și pericardic, se realizează, de asemenea, pe cale predominant limfatică.

Compoziție și proprietăți. Limfa, fiind o fracție de plasmă interstițială, are compoziție similară acesteia. Este săracă în proteine (2%) și ceva mai bogată în lipide, mai ales după prânzuri (1—2%). Excepție face doar limfa din canalul toracic, de origine hepatică și intestinală, care poate conține 2—4 g% până la 6 g% proteine în timpul digestiei și absorbției intestinale. Culoarea limfei este gălbuie transparentă pe nemâncate și lactescentă în perioadele digestive. Vâscozitatea și densitatea sunt ceva mai mici decât ale plasmei, datorită conținutului mai redus în proteine.

Debite și factori de scurgere. Debitul de formare și scurgere a limfei la nivelul canalului toracic este, în condiții de repaus, de aproximativ 100—120 ml/oră. El reprezintă doar 1/10 din plasma interstițială, resorbită și deplasată spre cord pe calea derivată a circulației limfatice (fig. 229).

Debitul de scurgere, deși crește de 3—4 ori după mese, rămâne mic în comparație cu schimburile lichidiene totale dintre plasmă și spațiile interstițiale. Valoarea sa atinge doar 2—4 litri zilnic, reprezentând o mică parte din cantitatea de plasmă care se întoarce la inimă după ce a traversat membranele capilare. Creșteri de până la 14 ori pot apărea

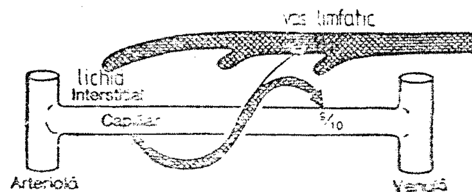


Fig. 229. Întoarcerea lichidului interstițial pe căile: venoasă și limfatică.

în cazurile de presiune interstițială mărită, ca urmare fie a presiunii capilare crescute, fie a permeabilizării capilarelor. La animalele inferioare, circulația limfei este controlată de inimile limfatice. În lipsa acestora, factorii care asigură la mamifere circulația centripetă limfatică sunt, în general, aceiași cu cei care acționează asupra circulației venoase. Diferența de presiune dintre teritoriul periferic și cel central al vaselor limfatice fiind mai mică decât în cazul venelor (3—4 mmHg), rolul principal revine pompei limfatice, creșterii presiunii tisulare și plasmei interstițiale prin contracția musculară, compresiei pielii, pulsației arterelor, presiunii capilare mărite etc. De fiecare dată când conținutul plasmei interstițiale crește, determinând umflarea țesutului respectiv, se produce tracționarea filamentelor de ancorare și deschiderea capilarelor limfatice pentru a permite unei fracții de plasmă să pătrundă în interiorul capilarului prin joncțiunile dintre celulele endoteliale.

Prezența valvulelor la mică distanță de-a lungul întregului sistem limfatic obligă limfa să se deplaseze, într-un singur sens, spre locul de vărsare în circulația venoasă, ori de câte ori presiunea din spațiile interstițiale devine pozitivă (normal — 7 mmHg).

Volumul sanguin crescut după administrare de soluții izotone, cât și filtrarea capilară mărită de către substanțele vasodilatatoare de tipul histaminei (care dilată arteriolele și contractă venele) activează întoarcerea limfatică odată cu creșterea presiunii capilare. Prin aceasta, tendința la acumulare de proteine și apă în spațiile interstițiale este îndepărtată, iar starea de vacuum tisular este parțial restabilită.

Printr-un mecanism similar, de activare a circulației limfatice, mișcarea îndepărtează excesul de lichide interstițiale, realizând „uscarea" spațiilor intercelulare și presiunea ușor negativă necesară menținerii contactelor celulare.

În timp ce efortul și căldura cresc circulația limfatică, repausul o scade, predispunând la stază și edeme. Obstruarea vaselor limfatice de diferite cauze (corp străin, proces cicatriceal, compresii etc.), împiedicând drenajul limfei și proteinelor din lichidul interstițial, produce un edem limfatic masiv, urmat de împăstare și deformarea părților moi, denumit elefantiazis.

7.7. PARTICULARITĂȚI CIRCULATORII REGIONALE

Unele organe prezintă particularități circulatorii, în vederea asigurării funcțiilor specifice. Două dintre acestea sunt esențiale supraviețuirii de scurtă durată a organismului. Ele sunt reprezentate de circulația coronariană și cerebrală. Ambele sunt protejate atât de slaba participare a reacțiilor simpatico-adrenergice globale la situații de urgență, cât și de reflexele baroreceptoare de reglare și menținere a presiunii sanguine la ieșirea din ventriculul stâng, în limite cât mai strânse, pentru a realiza perfuzia normală a inimii și creierului. O a treia arie circulatorie poate fi vitală în cazul mușchilor scheletici, care fac posibilă lupta sau fuga.

7.7.1. CIRCULAȚIA CORONARIANĂ

Circulația coronariană asigură irigația și nutriția miocardului, cu rol primordial pentru activitatea contractilă a inimii. Aportul de sânge oxigenat și de substanțe nutritive la celulele miocardice, ca principală funcție a circulației coronariene, are la bază o serie de particularități morfo-funcționale.

Pe plan morfologic, cele două artere coronare, plecate din aortă imediat deasupra valvulelor sigmoide, se distribuie mușchiului cardiac în două planuri perpendiculare unul pe altul. Între planul de separare atrio-ventricular și cel de cloasonare interventriculară sunt numeroase anastomoze mai ales spre vârf. În timp ce artera coronară stângă irigă partea anterioară și laterală a ventriculului stâng, coronara dreaptă se ramifică atât în ventriculul drept, cât și în regiunea posterioară a ventriculului stâng în 80—90% din cazuri.

În aproape 50% din cazuri circulă mai mult sânge prin coronara dreaptă decât prin cea stângă, în 30% debitul este egal, iar în 20% predomină coronara stângă. La rândul său, sângele venos ajunge în proporție de peste 75% în sinusul coronar, provenind din ventriculul stâng și mai puțin din ventriculul drept. Restul sângelui venos se varsă în atriul drept, fie prin venele cardiace anterioare, fie prin venele tebesiene.

Pe plan funcțional, circulația coronariană se particularizează atât prin modificările fizice ale debitului sanguin coronarian, cât și prin caracterul limitat al modului de adaptare a cordului la hipoxie. Spre deosebire de celelalte teritorii vasculare, irigarea cordului se realizează în diastolă. Activitatea contractilă ritmică a miocardului ventricular jenează propria sa perfuzie, datorită compresiei vaselor coronare de către presiunile intraparietale și intracavitare, inerente fenomenului de contracție.

Pe de altă parte, adaptarea la suprasolicitări hipoxice se produce numai prin creșterea debitului sanguin local, fără variații ale extracției oxigenului din sânge sau comutări metabolice temporare anaerobe. Miocardul, extrăgând din sângele arterial peste 70% din oxigenul fixat pe hemoglobină (de 3—7 ori peste nivelul oricărui alt organ) și având metabolism aproape exclusiv aerob, adaptarea sa la necesități crescute se poate realiza numai prin creșterea debitului coronarian.

Debitul coronarian uman variază în condiții de repaus între 225 și 250 ml sânge/min, ceea ce corespunde la 0,7—0,8 ml sânge/g miocard sau 5% din debitul cardiac total. În efortul maximal, debitul coronarian poate crește de 4—5 ori, atingând valori de 1 000—1 250 ml/min.

Factorii determinanți ai debitului coronarian sunt: presiunea de perfuzie a coronarelor, compresia sistolică, consumul de oxigen miocardic, tonusul neurogen și substanțele vasoactive (fig. 230).

Presiunea de perfuzie a coronarelor depinde de presiunea sistolo-diastolică de la nivelul locului de emergență a acestei din inimă. Ea afectează profund fluxul sanguin coronarian atât în timpul sistolei, cât și al

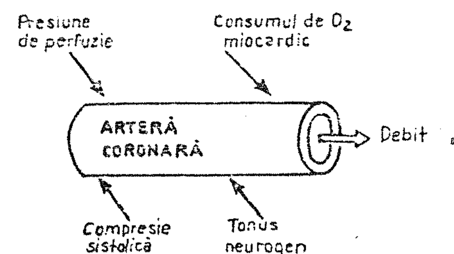


Fig. 230. Factorii determinanți ai debitului coronarian.

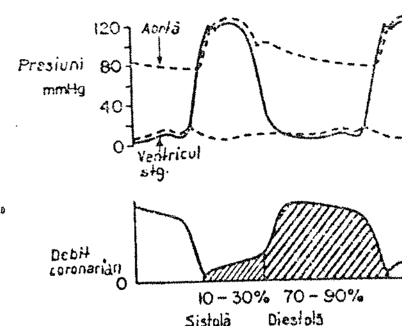


Fig. 231. Variațiile debitului coronarian în timpul ciclului cardiac.

diastolei. În timpul sistolei ventriculare, debitul scade chiar din perioada contracției izovolumetrice, pentru a crește în diastolă odată cu închiderea valvulelor aortice și relaxarea miocardului, ca urmare a reducerii rezistenței la flux a teritoriului vascular coronarian. Aproximativ 70—90% din debitul coronarian rezultă în timpul diastolei și doar 10—30% în perioada de ejecție sistolică (fig. 231).

În afara presiunii diastolice de perfuzie a miocardului (15—20 mm Hg), debitul coronarian depinde, ca și în alte teritorii vasculare, de rezistența vaselor coronare. Aceasta constituie factorul determinant specific și cel mai important de autoreglare a debitului coronarian. Ea are la bază participarea diverșilor factori extravasculari compresivi (compresia musculară sistolică, presiunea lichidului interstițial) și factori intravasculari (diametrul vaselor coronare, vâscozitatea sanguină, presiunea intracoronariană sistolo-diastolică, concentrația în O_2 etc.). Rezistența vasculară coronariană variabilă asigură adaptarea debitului coronarian și aportul de O_2 și substrat energetic la celulele miocardice. În general, debitul coronarian crește direct proporțional cu nevoia de oxigen a inimii, care este dependentă, la rândul său, de activitatea mecanică specifică. Fluxul coronarian pe gram de ventricul drept, de exemplu, reprezintă numai 2% din cel al ventriculului stâng, iar fluxul sanguin prin atriul drept, doar 1/2 din cel al atriului stâng.

Diferența arterio-venoasă a oxigenului din sângele care irigă miocardul fiind de 12—13 ml O_2 la 100 ml sânge trădează consumul crescut de peste 30 ml O_2/minut, ceea ce corespunde la aproape 10% din consumul total al organismului. Datorită acestui fapt, sângele venos coronarian este cel mai desaturat sânge în oxigen din organism (4—5 ml O_2/100 ml sânge), având o saturație doar de 25% față de 75—80% în alte teritorii.

Factorii determinanți ai consumului miocardic crescut de oxigen sunt: contractilitatea ritmică, tensiunea intraparietală sistolică, frecvența

cardiacă, activitatea metabolică produsă de unii hormoni (catecolamine, hormoni tiroidieni) etc.

În condiții bazale, consumul de O_2 al inimii este proporțional cu produsul dintre tensiunea miocardului ventricular și timpul de contracție. În caz de tahicardie, scurtarea timpului de umplere ventriculară diastolică reduce durata de perfuzie a ventriculului stâng, predispunând la tulburări de nutriție miocardică. În efort cresc atât debitul cardiac, cât și fluxul sanguin coronarian. Creșterea și adaptarea la necesitățile metabolice variabile ale debitului coronarian se realizează prompt, prin variațiile rezistenței coronariene intravasculare. Acestea dețin, de altfel, rolul principal în autoreglarea circulației coronariene.

Reglarea circulației coronariene se realizează pe cale nervoasă și umorală, cu participarea obligatorie a unor factori metabolici locali. Printre aceștia figurează în primul rând consumul de oxigen al miocardului, ca factor determinant major al debitului sanguin coronarian. Deficitul sau lipsa oxigenului dilată vasele coronare fie direct, fie prin intermediul unui mesager metabolic. Ilustrativ din acest punct de vedere este cazul hiperemiei reactive realizate după ocluzia coronarelor pentru o perioadă scurtă, de 5—30 s, a cărei intensitate este direct proporțională cu durata ocluziei.

Substanțele coronarodilatatoare de tipul trinitrinei, nitriților și papaverinei realizează vasodilatație prin mecanismul anoxiei tranzitorii determinate de inhibarea consumului de oxigen și formarea de monoxid de azot (NO), relaxant al musculaturii netede vasculare.

Catecolaminele, tiroxina și căldura provoacă, de asemenea, coronarodilatație prin acțiunea directă vasculară.

Participarea unui mesager biochimic nu poate fi exclusă dacă se are în vedere că hipoxia produce deschiderea sfincterelor precapilare, la valori ale presiunii de perfuzie sub limita inferioară până la care acționează autoreglarea. Izolarea și identificarea mesagerului constituie o problemă nerezolvată a fiziologiei coronariene. Numeroase fapte experimentale pledează, după Berne, Rubio și colab. (1979), pentru participarea adenozinei, ca principal mesager metabolic, la autoreglarea fluxului coronarian. Adenozina se formează în cantități crescute în condiții de hipoxie prin defosforilarea succesivă a ATP și ADP din miocite până la stadiul de AMP, care, în lipsa oxigenului, este degradat în adenozină și fosfor anorganic cu ajutorul 5'-nucleotidazei. Ajunsă în lumenul capilar, adenozina poate fi degradată de către enzimele endoteliale de tipul adenozin dezaminazei până la stadiul de inozină și hipoxantină, inactive, ori refosforilată către AMP sau antrenată de către fluxul capilar pentru a-și exercita efectul coronarodilatator prin intermediul unor receptori specifici (fig. 232).

Hipoxia, intensificând formarea de adenozină, realizează arteriolodilatație coronariană proporțională cu cantitatea eliberată de creșterea fluxului coronarian și reducerea hipoxiei. Astfel, adenozina, participând la îndepărtarea cauzei care a generat-o, contribuie la autoreglarea circulației coronariene.

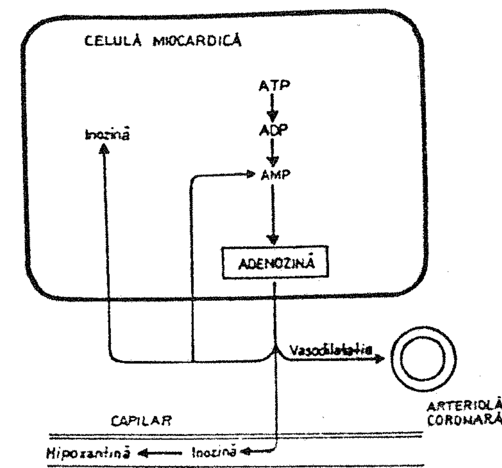


Fig. 232. Formarea și inactivarea adenozinei în miocard.

În afara adenozinei, hipoxia crește eliberarea de K^+ din celule. În timp ce hiperkaliemia crește fluxul coronarian, hipokaliemia îl reduce. Dintre ceilalți ioni, doar calciul pare implicat în tonusul coronarian, întrucât substanțele blocante ale canalelor de calciu de tipul nifedipinei, verapamilului și diltiazemului posedă proprietăți coronarodilatatoare.

Un rol tot mai important se atribuie, în ultimii ani, produșilor de metabolizare a acidului arahidonic endotelial în menținerea tonusului coronarian normal. Spre deosebire de endoteliul vaselor coronare normale, care eliberează prostacicline (PGI) ca precursoare ale factorului endotelial de relaxare (EDRF) identificat cu NO, endoteliul alterat prin leziuni aterosclerotice sau fumat favorizează agregarea plachetară și eliberarea de substanțe coronaroconstrictoare de tipul tromboxanilor (TXA_2) și serotoninei (5-HT) (fig. 233).

Hipoxia locală, de diferite cauze, potențează contracția musculaturii netede și spasmul coronarian, produse de substanțele respective, în lipsa

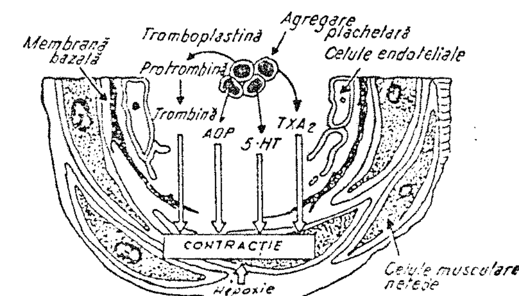


Fig. 233. Consecințe umorale și vasculare ale alterării endoteliului coronarian (agregare plachetară și eliberarea de substanțe constrictoare) (după Shepherd și Vanhoutte, 1985).

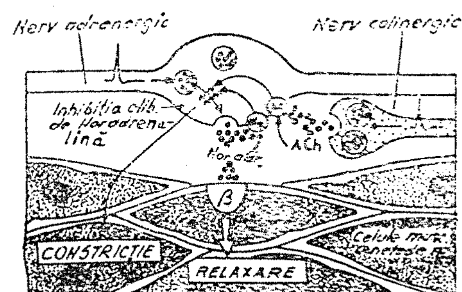


Fig. 234. Interacțiunea simpatico-parasimpatică la nivel coronar.

endoteliului vascular eliberator de NO și prostacicline antiagregante și vasodilatatoare.

Autoreglarea metabolică intravasculară este întregită de controlul nervos vegetativ al fluxului sanguin coronarian. Acesta se realizează atât pe cale neuro-umorală directă, cu participarea noradrenalinei și acetilcolinei ca mediatori chimici ai nervilor cardiaci simpatico-parasimpatici, cât și în mod indirect, prin efectele metabolice produse asupra circulației coronariene de activitatea crescută sau scăzută a inimii. Prin acțiune directă, stimularea simpatică determină constricția slabă a coronarelor mari de cauză alfa-adrenergică și dilatația moderată a arteriolelor de rezistență prin intermediul receptorilor beta$_2$-adrenergici. Noradrenalina eliberată de la nivelul terminațiilor simpatice ale cordului, stimulând și receptorii beta$_1$-adrenergici din miocard, exercită efecte metabolice indirecte de tip coronarodilatator prin intensificarea consumului de oxigen produs de creșterea frecvenței și contractilității miocardice.

O inervație simpatică colinergică, similară cu cea din mușchii scheletici, nu a fost dovedită la nivelul vaselor coronare.

Sistemul parasimpatic, deși este bogat reprezentat în vasele coronare, provoacă o slabă coronarodilatație sau chiar vasoconstricție coronară prin intermediul receptorilor muscarinici inhibitori ai eliberării de noradrenalină coronarodilatatoare de la nivelul terminațiilor simpatice perivasculare (fig. 234).

De subliniat, așadar, că efectele metabolice indirecte dețin un rol mai important în reglarea neuro-umorală a circulației coronariene decât cele directe. Astfel, atât noradrenalina, cât, mai ales, adrenalina, acționând asupra ambelor tipuri de receptori adrenergici, induc coronarodilatație prin mecanism predominant metabolic. Dopamina, de asemenea, provoacă dilatarea coronarelor, indusă metabolic. Spre deosebire de catecolamine, a căror acțiune directă constrictoare este contracarată de efectele lor metabolice de tip coronarodilatator, atât vasopresina, cât și angiotensina din sângele circulant produc numai coronaroconstricție la doze mari nefiziologice.

Dintre zonele reflexogene producătoare de reflexe coronariene fac parte zona sino-carotidiană și vasele coronare. Regiunea sino-carotidiană este sediul unor reflexe chemo- și baroreceptoare declanșate de injectarea locală a diverselor substanțe excitante sau de variațiile de presiune sanguină. Experimental, s-a demonstrat că injectarea intracarotidiană de nicotină produce vasodilatație coronariană, iar ocluzia carotidelor induce coronaroconstricție contracarată de coronarodilatația indusă metabolic.

Pe de altă parte, ocluzia coronarelor provoacă pe cale reflexă vagală scăderea presiunii sanguine sistemice și bradicardie (reflexul Bezold—Jarisch). Acestea contribuie fie la producerea sincopei inaugurale în unele infarcte de miocard, fie la instalarea șocului cardiogen postinfarct.

Spre deosebire de factorii metabolici care asigură menținerea constantă a fluxului și adaptarea lui la necesitățile nutritive variabile ale mușchiului cardiac, factorii nervoși tind să se opună autoreglării metabolice, determinând noi condiții de irigare normală sau patologică a miocardului.

7.7.2. CIRCULAȚIA CEREBRALĂ

Circulația cerebrală, deși are loc în spațiul închis al cutiei craniene inextensibile, este una din ariile circulatorii locale bine reglate. Grație reacțiilor neuro-umorale compensatoare de autoreglare a circulației cerebrale, variații mari ale presiunii sanguine generale, între 60—180 mm Hg, se soldează cu modificări mici ale presiunii și debitului circulator cerebral. În creier, venele îndeplinind rol numai de conducte, nu și de rezervor sanguin, cantități egale de sânge ajung și pleacă din teritoriul intracranian pentru a evita fenomenele de colaps sau compresiune cerebrală.

În timp ce circulația de întoarcere este favorizată de gravitație, expansiunea sistolică a arterelor și aspirația toracică, circulația arterială apare îngreuiată de cudura carotidelor și poligonului Willis, care amortizează o parte din forța de expulzie a sângelui. În plus, datorită ortostatismului, presiunea efectivă de perfuzie a creierului este cu aproximativ 20—25 mmHg mai mică decât cea din aortă.

Debitul sanguin cerebral mediu variază între 55 și 60 ml/100 g/min, ceea ce înseamnă cam 750—800 ml/min, în cazul creierului uman de 1 300—1 350 g. În comparație cu masa encefalică, de 2% din greutatea corporală, fluxul sanguin cerebral reprezintă 15% din debitul cardiac total. Viteza de scurgere este, de asemenea, mare, realizând traversarea creierului de către izotopi în 3 s. În timpul efortului fizic, defecației, travaliului și al expirului forțat cu glota închisă, în general, circulația de întoarcere cerebrală devine mai anevoioasă, jugularele se umflă, fața se congestionează, datorită presiunii intratoracice pozitive.

Creierul, fiind cel mai mare consumator de oxigen, prezintă o sensibilitate deosebită la anemie. Dacă bulbul este mai rezistent (20—30 min), scoarța apare foarte vulnerabilă (2—3 min).

Consumul de oxigen/minut este de 3 ml/100 g, respectiv 40—50 ml pentru creierul total, corespunzând la 18% din oxigenul consumat de întregul organism. La rândul său, consumul de glucoză al creierului atinge 4—5 g/oră, ceea ce reprezintă cam 100 g/24 de ore. Pentru a satisface aceste necesități metabolice mari ale creierului, debitul sanguin cerebral se adaptează la condițiile variabile locale pe cale predominant umorală, cu participarea gazelor din sânge.

Autoreglarea circulației cerebrale se realizează pe cale predominant metabolică. Ea depinde în primul rând de concentrația oxigenului și bioxidului de carbon din sângele care irigă țesutul nervos cortico-subcortical. Excesul de CO_2, ca și deficitul de O_2, cauzează vasodilatație. Dublarea concentrației CO_2, de exemplu, determină și dublarea debitului, în vederea îndepărtării sale ca factor de vasodilatație și de reducere a excitabilității neuronale. Invers, scăderea CO_2 reduce fluxul sanguin cerebral pentru a permite acestuia (CO_2) să revină, prin acumulare, la valori normale. Asemănător deficitului de CO_2, excesul de O_2 crește tonusul musculaturii netede vasculare, predispunând la vasoconstricție și la reducerea fluxului sanguin cerebral.

La rândul său, scăderea cu 75% a saturației în O_2 a sângelui arterial crește debitul sanguin cerebral cu 40%, dovedind astfel acțiunea sa vasculară ceva mai slabă decât a CO_2. De fapt, efectele circulatorii ale celor două gaze sanguine se sumează, completându-se. Ca factor principal al autoreglării circulației cerebrale, CO_2, rezultat din reacțiile oxido-reductoare locale, deține rolul de bază în vasomotricitatea și adaptarea circulației cerebrale la necesități. În timp ce creșterea concentrației CO_2 din sânge provoacă o evidentă vasodilatație locală, valorile scăzute din timpul hiperpneei induc modificări vasculare de sens invers.

Experimental, s-a demonstrat, de altfel, că zonele din creier în stare de hipoactivitate prezintă fenomenul de vasodilatație și hiperemie adaptativă, determinat de acumularea de cataboliți (CO_2 și H^+), pe de o parte, și de către anoxemie, pe de alta. În sens vasoconstrictor nu apar reacții evidente, ci doar creșteri ale tonusului vascular cerebral prin același mecanism umoral asigurat de conținutul scăzut în substanțe vasodilatatoare.

La rândul lor, adrenalina și noradrenalina produc, ca și excitarea simpaticului cervical, efecte constrictoare slabe, doar la nivelul vaselor piale.

Reglarea extrinsecă, extracerebrală, intervine numai când prăbușirea presiunii sanguine este de peste 50% din valoarea normală. Paralel cu răspunsurile neuro-reflexe compensatoare generale, apar în asemenea împrejurări fenomene tranzitorii de vasoconstricție regională, realizată pe calea inervației simpatice perivasculare. Vasele cerebrale sunt bogat inervate de simpaticul cervical. Nici secționarea și nici stimularea acestuia nu produc însă modificări vasculare intracraniene importante, din cauza contracarării lor de către mecanismele autoreglării metabolice. Când presiunea sanguină periferică crește în efort, se produce un oarecare grad de vasospasm cerebral cu rol protector. Creșterile presiunii intracraniene sunt contracarate într-un prim moment prin vasoconstricție, urmată de vasodilatație intrinsecă de origine locală, pentru ca, ulterior, să se soldeze cu reacții reflexe presoare generale, care vor asigura irigarea satisfăcătoare a creierului. Prin astfel de reacții, debitul sanguin cerebral este menținut în limite normale chiar dacă presiunea sanguină sistemică prezintă variații mari, între 60 și 160 mmHg. La persoanele hipertensive, autoreglarea funcționează până la 180 sau chiar 200 mmHg. Ineficiența ei duce la creșterea presiunii capilare și la edem cerebral sau la hemoragii cerebrale.

7.7.3. CIRCULAȚIA MUSCULATURII SCHELETICE

Musculatura scheletică, reprezentând la om aproximativ 40—50% din greutatea corporală, deține un rol important în repartiția sângelui circulant, atât în condiții de repaus, cât, mai ales, în stare de activitate. În condiții de repaus, consumul de oxigen al mușchilor striați fiind doar de 50—60 ml/min, debitul sanguin total al acestora nu depășește 800—1 000 ml/min. În timpul efortului fizic, consumul de oxigen și fluxul sanguin muscular cresc proporțional cu intensitatea acestuia, atingând valori de 15—25 de ori superioare celor din repaus, pe seama creșterii corespunzătoare a debitului cardiac, a dilatării vaselor din mușchi și a redistribuirii sângelui în diferitele arii corporale. Determinând fenomene de predominanță simpatică, efortul fizic realizează creșterea debitului cardiac și a presiunii arteriale, precum și deschiderea capilarelor din mușchii în stare de activitate.

Arteriolele musculaturii scheletice sunt bogate în inervație simpatică și receptori beta-adrenergici dilatatori. Adrenalina de origine suprarenală este vasodilatatoare, în timp ce noradrenalina eliberată local este vasoconstrictoare. În plus, vasele mușchilor striați posedă fibre simpatice colinergice, al căror mediator chimic este acetilcolina, prevăzută cu efecte puternic dilatatoare.

La vasomotricitatea neurogenă se adaugă participarea unor factori locali mecanici. În cursul efortului ritmic, contracția musculară maximală se însoțește de reducerea fluxului sanguin local, iar, în timpul relaxării, fluxul crește. Circulația în mușchii fazici este mai puternic afectată de contracțiile ritmice decât în cazul mușchilor tonici. În timp ce aportul de sânge este împiedicat de fenomenul de contracție, ca și în cazul circulației coronariene, întoarcerea venoasă este facilitată.

În afara factorilor extrinseci neurogeni și mecanici, circulația mușchilor scheletici este sub controlul factorilor metabolici locali. Aceștia dețin de fapt rolul principal în producerea dilatației vaselor rezistive precapilare din mușchii activi, permițând creșterea debitului sanguin, corespunzător nevoilor metabolice locale. În acest sens pledează faptul că vasodilatația persistă după denervare. Creșterea fluxului sanguin la nivelul musculaturii în stare de activitate se datorește acțiunii dilatatoare însumate a mai multor factori metabolici rezultați din metabolismul intrinsec muscular. Printre aceștia figurează consumul crescut de oxigen, excesul de acid lactic, CO_2, radicali liberali și ioni de potasiu din sânge, precum și de adenozină rezultată din consumul crescut de ATP. Deși rolul fiecăruia din acești factori nu este suficient cunoscut, sigur apare faptul că hipoxia locală, creșterea osmolarității și concentrației potasiului în sângele muscular contribuie la producerea vasodilatației și debitului sanguin crescut din musculatura activă.

În afara acțiunii vasculare directe, factorii hiperemianți produc și o simpaticoliză locală, întrucât anulează vasoconstricția indusă de stimularea nervoasă simpatică. Componenta reglatoare neurogenă participă mai mult la mobilizarea și deplasarea masei sanguine generale spre musculatura în stare de activitate, decât la asigurarea autoreglării locale. Aceasta se găsește sub controlul adaptativ al factorilor metabolici și mecanici locali, modulați în permanență de factorii neurogeni și hormonali generali.

Particularitățile circulației pulmonare și renale vor fi menționate la capitolele respective.

8. FIZIOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

Ca funcție vitală a organismelor vii, respirația reprezintă ansamblul fenomenelor fizice, chimice și biologice prin care se asigură schimburile de gaze între organism și mediu, necesare proceselor de oxidație tisulară. Consumul de O_2 și eliminarea de CO_2 reprezintă o funcție comună tuturor ființelor vii. Cu mici excepții, viața este posibilă numai în prezența, în principal, a O_2, sub o formă absorbabilă. Accesul său către beneficiar — celula — se face diferențiat, în funcție de poziția pe scara evoluției filogenetice, de la simpla difuziune membranară, în cazul animalelor inferioare, la transportul și schimbul gazos realizat cu ajutorul unor structuri diferențiate, la animalele superioare.

La mamifere și om, actul complex al respirației se realizează în trei etape — pulmonară, sanguină, tisulară, cu participarea căilor aeriene și plămânilor, pe de o parte, și a pompei cardiace, pe de alta. Ramificațiile celor două sisteme de pompare se apropie la nivelul parenchimului pulmonar, aerul și sângele fiind separate doar de membrana alveolo-capilară (fig. 235).

La realizarea transportului gazelor respiratorii în organism participă două categorii de procese fizice, convective și de difuziune. Procesele convective asigură deplasarea moleculelor de gaz la distanțe relativ mari, pe cale aeriană-ventilatorie și apoi sanguină, în vederea primenirii lor continue la nivel pulmonar și tisular.

La rândul lor, procesele de difuziune asigură transferul în teritoriul limitat pulmonar și tisular al O_2 și CO_2 înăuntrul și în afara sistemului circulator închis.

La nivel celular, oxigenul este utilizat în complexe procese oxidative furnizoare de energie, care au ca rezultat formarea unor „deșeuri" biologice, a căror eliminare sau neutralizare este, de asemenea, esențială pentru menținerea vieții.

În ansamblu, schimburile gazoase la mamifere și om necesită:

— captare de O_2 și eliminare de CO_2, realizate la nivel pulmonar și cunoscute sub denumirea de respirație pulmonară (respirație externă);

— transport de gaze respiratorii de către sânge (etapă sanguină);

— participarea O_2 la reacțiile oxidoreductoare celulare, producătoare de energie și CO_2 (respirație celulară, sau internă).

În timp ce respirația pulmonară asigură schimbul de gaze dintre organism și mediul înconjurător la nivel pulmonar, funcția respiratorie a sângelui realizează transportul în dublu sens al acestora pe cale sanguină, în vederea utilizării oxigenului la nivel celular și îndepărtării CO_2 rezultat din combustiile tisulare.

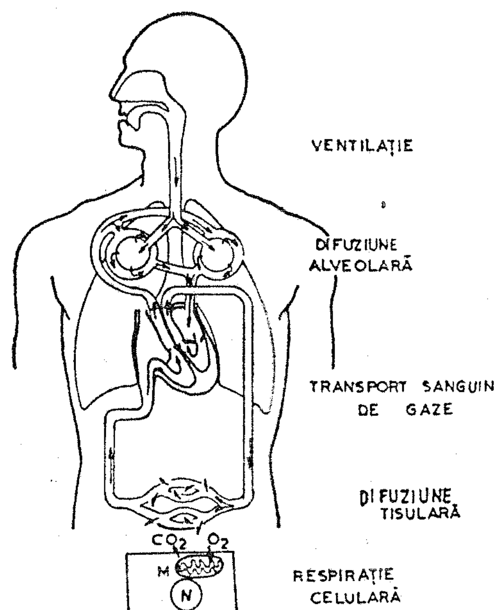


Fig. 235. Transportul gazelor respiratorii în organismul uman.

8.1. RESPIRAȚIA PULMONARĂ

Respirația pulmonară, sau externă, ca primă etapă a respirației se realizează în două faze: una mecanică, ventilatorie, și alta fizico-chimică, reprezentată de schimburile gazoase alveolo-capilare.

Componenta mecanică realizează împrospătarea aerului de la nivelul suprafeței alveolare de schimb, ca urmare a diferențelor de presiune dintre aerul atmosferic și cel pulmonar, create de distensia și retracția ritmică a cuștii toracice. Variațiile presiunii intratoracice, fiind însoțite de modificări presionale similare la nivelul căilor respiratorii pulmonare, determină intrarea sau ieșirea aerului din plămâni, după cum țesutul fibro-elastic pulmonar s-a dilatat sau s-a retractat în timpul unui ciclu respirator reprezentat de inspir și expir.

Componenta mecanică, ventilatorie, este întregită de schimbul de gaze între aerul alveolar și sângele venos capilar dependent de integritatea membranelor alveolo-capilare și eficiența legilor fizice ale difuziunii celor două gaze respiratorii.

La baza acestor procese complexe stau particularități morfo-funcționale ale căilor respiratorii și sistemului toraco-pulmonar, ce vor fi succint prezentate, înaintea datelor propriu-zise de fiziologie a respirației pulmonare.

8.2. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ALE APARATULUI RESPIRATOR

Ca organ fibro-elastic dilatabil în cavitatea toracică variabilă în inspir și în expir, plămânul se comportă ca un veritabil conteiner elastic pasiv, capabil să-și modifice volumul sub influența creșterii sau reducerii diametrelor sale în timpul respirației. Predominanța țesutului elastic face ca, sub influența presiunii negative intrapleurale, parenchimul pulmonar să urmeze cu fidelitate mișcările cuștii toracice, determinând modificări ale volumului și presiunilor intrapulmonare, însoțite de deplasarea în sens dublu a aerului atmosferic în căile respiratorii. Respirația este asigurată prin activitatea perfect coordontă de deplasare a aerului prin sistemul ramificat de tuburi aeriene cu sistemul hemodinamic de mișcare a sângelui spre capilarele pulmonare. Ramificațiile celor două sisteme converg, astfel încât la nivelul membranei alveolo-capilare cele două fluide în mișcare sunt aproape în contact, grosimea stratului separator fiind minimă și perfect adaptată funcției de schimb.

Practic, *sistemul respirator* are doi poli:

— polul pulmonar, unde are loc respirația externă (vehiculare de aer prin sistemul de conducte+schimburile gazoase aer—sânge);

— polul tisular, unde au loc, pe de o parte, schimbul de gaze respiratorii sânge—țesut, prin intermediul lichidului interstițial, iar, pe de altă parte, respirația internă celulară (utilizarea O_2 și generarea CO_2 de către celule).

La nivelul polului pulmonar se disting:

a) o zonă de conducere, care este nealveolizată (nu conține alveole), deci nu participă la schimburile gazoase. În acest sector are loc un transfer de masă convectiv, în care regimul de curgere este proporțional cu diametrul conductei la puterea a 4-a;

b) o zonă respiratorie — alveolizată —, care este sediul hematozei pulmonare. Această zonă corespunde acinilor pulmonari care cuprind trei generații de bronhiole respiratorii parțial alveolizate (generațiile 17—19), canale alveolare și saci alveolari complet alveolizați (generațiile 20—23). Transferul se face prin difuziune (fig. 236).

De aceeași manieră se pot împărți și vasele:

— vasele zonei de conducere (vase extraalveolare), cu un sistem de curgere rapidă (artere, arteriole, venule, vene);

— vasele zonei alveolare (precapilare, capilare), cu viteză de circulație foarte lentă, favorizând schimburile gazoase.

Plămânul este sediul procesului de ventilație pulmonară. Funcția sa se realizează, pe de o parte, datorită legăturilor morfo-funcționale cu toracele, justificând noțiunea de sistem toraco-pulmonar folosită în mecanica respiratorie, iar, pe de altă parte, prin sistemul de conducte care constituie arborele bronșic și servește transportului de gaze.

Plămânul conține și sediul sectorului de schimb respirator, reprezentat de bariera alveolo-capilară.

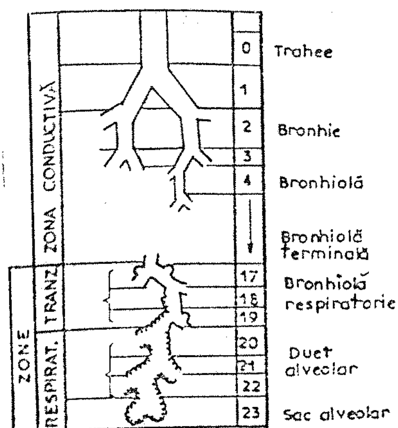


Fig. 236. Căile aeriene după Weibel (1963).

Greutatea acestui organ variază între 0,8—1 kg, din care aproape jumătate este asigurată de sânge, 20% din masa pulmonară este reprezentată de țesut nealveolizat, irigat prin arterele bronșice, iar 30% de țesut alveolizat irigat prin arterele pulmonare.

8.2.1. SISTEMUL DE CONDUCTE AERIENE

Sistemul de conducte aeriene reprezentat de nazo-faringe, laringe, trahee, bronhii și bronhiole prezintă o zonă de conducție (superioară) și o zonă respiratorie propriu-zisă (inferioară).

Caracteristic căilor respiratorii superioare este prezența scheletului cartilaginos, țesutului musculo-elastic, plexului vascular submucos și epiteliului ciliat.

La nivelul căilor respiratorii inferioare, absența cartilajelor din teritoriul bronșiolar este supleată de prezența surfactantului pulmonar secretat atât de celulele Clara bronșiolare, cât și de pneumocitele de ordinul II alveolare. Reducând tensiunea superficială de la nivelul suprafeței alveolare, aceasta menține canalele alveolare deschise, permițând deplasarea aerului până la nivelul teritoriului de schimb gazos alveolo-capilar.

Grație particularităților sale morfo-funcționale, sistemul de conducte aeriene asigură:

— deplasarea aerului în dublu sens, cu posibilitatea de reglare a debitului, rezistenței la flux și a volumului spațiului mort;

— încălzirea și umectarea aerului;

— captarea și îndepărtarea particulelor inhalate (proces de apărare nespecifică).

Traheea și bronhiile principale (canale independente de țesutul pulmonar respirator) au o armătură cartilaginoasă dispusă în potcoavă, închisă posterior printr-o porțiune musculară. Țesutul conjunctiv cartilaginos le conferă o oarecare rigiditate, care le permite să rămână permeabile în cazul presiunii crescute intratoracice, din expirul forțat, iar componenta musculară, prin colabarea adecvată, determină creșterea vitezei de mișcare a aerului, favorizând eliminarea sa și expectorația, în tuse

Pentru următoarele 2—3 generații de ramificații, cartilajul este neregulat, stratul muscular este mai bine reprezentat, iar glandele bronșice, care vor deveni mult mai rare în bronhiile mici, acum sunt numeroase.

Dispoziția oblică și circulară a fibrelor musculare și sensibilitatea la diferiți factori endo- și exogeni oferă posibilitatea unor variații de calibru, cu atât mai importante, cu cât țesutul cartilaginos este mai redus.

Bronhiolele cu diametrul sub 1 mm nu au inel cartilaginos, nu au glande bronșice și sunt tapetate cu un epiteliu cubic simplu.

Bronhiile intrapulmonare sunt înconjurate de un corset conjunctiv puțin extensibil, care le separă de parenchim și delimitează un spațiu virtual comun bronhiilor și arterelor pulmonare.

Acest suport conjunctiv dispare la nivelul bronhiolelor și parenchimul se inseră direct pe peretele lor extern, cu consecințe funcționale importante.

Între bronhiole și parenchim se stabilește o interacțiune în ambele sensuri, astfel încât variațiile volumului pulmonar sunt transmise direct bronhiolelor mici, iar contracția musculaturii acestora atrage radiar parenchimul, modificându-i complianța.

8.2.2. STRUCTURA FUNCȚIONALĂ A PLĂMÂNULUI

Plămânul, în ansamblu, conține mai mult de 30 de varietăți de celule, o proporție însemnată revenind tunicii mucoase.

Mucoasa are particularități structurale și funcționale în funcție de sectorul pe care îl tapetează.

La nivelul traheei și bronhiilor mari, epiteliul este pseudostratificat cilindric ciliat, format din mai multe tipuri de celule:

— celule ciliate, prezentând fiecare circa 250 de cili la polul apical;

— celule caliciforme (în proporție de 1 la 5 celule ciliate), secretoare de mucus. Numărul lor crește în cazul unor agresiuni toxice sau virale;

— celule cu marginea „în perie“, bogate în ribozomi liberi, implicate în resorbția unei cantități de mucus și în unele procese secretorii;

— celule bazale cu rol în regenerare;

— celule neuro-ectodermice, cu conținut bogat în granule secretoare de hormoni locali de tip aminic (histamină, serotonină, catecolamine), polipeptidic (VIP, TSH, MSH, ACTH, calcitonină, gastrină, secretină, kinine plasmatice, vasopresină etc.) și lipidic (prostaglandine, tromboxani, prostacicline, leucotriene). Nu s-au evidențiat legături ale acestor celule cu fibre nervoase aferente sau eferente. Posedând capacitatea de a capta precursori de bioamine, ele aparțin sistemului endocrin difuz (APUD).

La suprafaţa epiteliului se deschid canalele glandelor mucoase care se extind în profunzime până în stratul muscular.

Corionul, situat imediat subepitelial, conţine numeroase limfocite, mastocite, eozinofile, o reţea fibro-elastică cu dispoziţie longitudinală şi capilare de 2—3 ori mai numeroase, comparativ cu reţeaua alveolară.

În submucoasă se găsesc glande bronşice de tip sero-mucos, de 1 mm lungime, ale căror canale de excreţie pot ajunge până în stratul muscular. Aceste canale au o dispoziţie circulară în bronhii şi spiralată în bronhiole şi pot produce, prin contracţia lor, plisarea mucoasei şi închiderea lumenului.

Bronhiolele respiratorii şi canalele alveolare constituie un teritoriu de tranziţie spre alveole. Epiteliul este de tip cubic, iar între celulele epiteliale apar intercalate capilarele subepiteliale.

Când diametrul bronhiolelor scade sub 1 mm, dispar cartilajul, glandele sero-mucoase şi nodulii limfatici, iar epiteliul devine cubic, cu sau fără cili. Celulele caliciforme scad numeric şi dispar spre porţiunile distale. Devin mai abundente celulele neciliate, proeminente în lumen, denumite celule Clara.

Celulele Clara au aparat Golgi şi reticul endoplasmatic bine reprezentat şi conţin numeroase granulaţii exocrine dense. Ele sunt implicate în elaborarea mucusului şi surfactantului pulmonar.

Unitatea funcţională a plămânului este acinul pulmonar, sau unitul respirator, format din structurile ce încep la nivelul bronhiolei respiratorii. La acest nivel, epiteliul cubic devine turtit şi lipsit de cili. Alveolele pulmonare au pereţi subţiri, construiţi dintr-o reţea de capilare sanguine anastomozate, înglobate într-o reţea de reticulină şi un înveliş epitelial format din două tipuri de celule:

— pneumocite de tip I (membranoase), celule mici, pavimentoase, în număr redus;

— pneumocite de tip II (granulare), celule mari, rotunde sau cuboidale, mult mai numeroase, bogate în corpi denşi secretori de surfactant pulmonar antiatelectazic. În pereţii alveolari se găsesc şi celule macrofage aparţinând fagocitelor mononucleate.

Alveolele alăturate comunică prin mici orificii numite pori alveolari.

Numărul alveolelor pulmonare a fost evaluat la aproximativ 300 milioane, realizând o suprafaţă de schimb gazos de 80—100 m².

Lobulii şi acinii au o reţea de fibre elastice şi colagene în strânsă legătură cu structurile bronşiolare şi arteriale, care constituie un continuu elastic, astfel încât fiecare cale aeriferă şi fiecare vas sunt legate elastic de structurile vecine. Consecinţa funcţională a acestui tip de relaţii structurale este posibilitatea de transmitere a tensiunilor ce iau naştere într-un punct al sistemului elastic pulmonar, prin reţea, tuturor părţilor componente ale sistemului.

Structura cea mai puternic implicată în funcţia respiratorie a plămânului este *membrana alveolo-capilară*, adaptată perfect funcţiei de schimb gazos prin procese fizico-chimice de simplă difuziune.

Ea constituie o adevărată barieră aer-sânge, formată din membrană bazală alveolară, surfactant pulmonar, pneumocite I şi II, pe de o parte, şi membrană bazală capilară şi endoteliu capilar, pe de altă parte, separate doar de spaţiul septal (interstiţial). Grosimea membranei alveolo-capilare normale nu depăşeşte 0,4—0,6 μm, permiţând transferul rapid al celor două gaze prin simpla diferenţă de presiune parţială a acestora în teritoriul alveolar şi capilar al barierei aer-sânge.

La exterior, plămânii sunt tapetaţi de foiţa viscerală a seroasei pleurale, care împreună cu cea parietală formează spaţiul pleural lubrifiat, cu presiune negativă, indispensabil proceselor de ventilaţie pulmonară (vezi Mecanica respiratorie).

8.2.3. VASCULARIZAŢIA PLĂMÂNULUI

Plămânul este un organ de vascularizaţie dublă, nutritivă, asigurată de vasele bronşice aparţinând circulaţiei sistemice cu regim de presiune înaltă, şi funcţională, realizată de circulaţia pulmonară sau mica circulaţie, cu regim de presiune joasă.

Deşi aparţin unor compartimente diferite, cele două circuite sanguine stabilesc între ele comunicări prin anastomoze de diferite tipuri.

8.2.3.1. Vascularizaţia nutritivă

Vasele bronşice asigură vascularizaţia bronhiilor şi a vaselor mari pulmonare, a septurilor fibroase, a pleurei viscerale şi parietale mediastinale.

Ramurile arteriale sunt satelite bronhiilor şi merg până la bronhiolele terminale, dar nu ajung până la zona alveolizată.

Reţeaua capilară care se formează din arteriolele bronşice se continuă cu două plexuri venoase — submucos şi peribronşic. Cele două plexuri realizează, prin comunicările dintre ele, numeroase anastomoze veno-venoase.

Drenajul venos al plexului peribronşic se face spre vena azigos în partea dreaptă şi în hemiazigos şi intercostală superioară pentru partea stângă.

Plexul submucos efectuează drenajul în cea mai mare parte în venele pulmonare, explicând infiltraţia cu sânge venos a sângelui care ajunge în atriul stâng. Cantitatea de sânge venos care pătrunde în atriul stâng este de numai 1—2% din debitul cardiac, datorită faptului că debitul sanguin pulmonar este mult mai mare faţă de cel bronşic.

În unele circumstanţe patologice, când circulaţia pulmonară este obstruată sau distrusă, între cele două sisteme circulatorii se dezvoltă numeroase anastomoze anormale, astfel încât circulaţia bronşică preia o parte din reţeaua arterială pulmonară. În aceste condiţii, debitul arterial bronşic poate creşte, atingând valori până la 5—20% din debitul ventriculului stâng. Circulaţia pulmonară neadaptată valorilor tensionale crescute din teritoriul bronşic poate fi sediul unor hemoragii grave.

8.2.3.2. Vascularizația funcțională

Circulația pulmonară, sau mica circulație, este formată dintr-un sistem arterial pulmonar, care cuprinde artera pulmonară și ramurile sale divizionare până la capilarele pulmonare, și un sistem venos pulmonar, care constituie circulația de retur spre inima stângă.

Vasele circulației pulmonare au o serie de particularități morfologice justificate de funcția lor. Vasele arteriale pulmonare se împart în: artere elastice (diametru mai mare de 1 mm), artere musculare (diametru între 100 µm și 1 mm) și arteriole (diametru cuprins între 10—100 µm), ce se continuă cu vasele precapilare, al căror diametru este cuprins între 20—40 µm.

Arterele elastice se întind pe o distanță de aproximativ 20 cm, ceea ce reprezintă 90% din distanța care separă valvulele pulmonare de patul capilar. Regimul presional din sectorul circulației pulmonare este de aproape 6 ori mai scăzut comparativ cu cel din circulația sistemică. La calibru egal, vasele circulației pulmonare au pereții de două ori mai subțiri și mai distensibili (fig. 237).

Spre deosebire de structura peretelui aortei, care are media formată din lamele de fibre elastice dispuse circular, concentric, realizând o structură ordonată, în peretele arterelor pulmonare fibrele sunt scurte, discontinue, dând un aspect de masă amorfă. Fibrele musculare care se găsesc la acest nivel se inseră în spirală pe fibrele elastice. Numărul lor este foarte redus. Astfel, în artera pulmonară și ramurile ei principale numărul lor este de 20—30, în timp ce arterele cu calibru de 1 mm sunt în jur de 3—4. Rolul lor nu este atât în vasomotricitate, cât în mularea pe conținutul sanguin.

Alături de fibrele elastice și musculare se găsesc colagen și substanță fundamentală bogată în heteropolizaharide acide de tipul condroitinei. Volumul de sânge care se găsește în circulația pulmonară variază în funcție de sectorul vascular. Astfel, arterele elastice cuprind aproximativ 120 ml de sânge (80% din volumul total al circulației pulmonare).

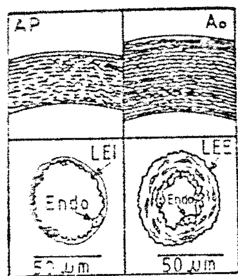


Fig. 237. Secțiune transversală prin artera pulmonară (AP) și aortă (Ao). Endo, endoteliu. LEI, limitantă elastică internă. LEE, limitantă elastică externă.

Distensibilitatea arterelor pulmonare și a celor două ramuri principale este foarte mare și permite ca, în timpul sistolei, peste volumul de 50 ml pe care-l conțin în diastolă să se adauge jumătate din debitul sistolic fără ca presiunea să depășească 12—15 mmHg. Suprafața de secțiune totală variază între 3—25 cm².

Arterele musculare au un perete subțire, care reprezintă, în stare de relaxare, aproximativ 3—6% din valoarea diametrului extern.

În timpul contracției, diametrul extern se reduce cu aproape 20%, iar suprafața lumenului,

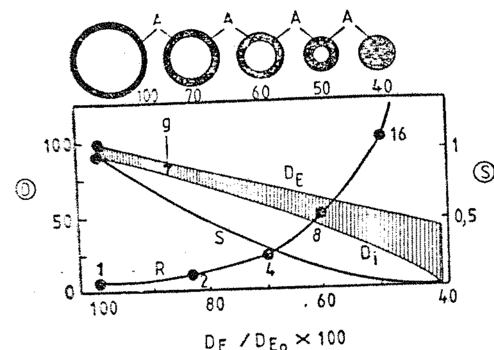


Fig. 238. **Secțiune la nivelul** vaselor arteriale pulmonare de tip muscular. Variații ale diametrului intern (D_I), diametrului extern (D_E), ale grosimii peretelui (g), ale secțiunii lumenului (S) și ale rezistenței (R) în timpul contracției (suprafața A rămâne constantă) (după Meyer, 1980).

micșorându-se cu 65%, conduce la o creștere de aproape 8 ori a rezistenței la scurgere (fig. 238).

Reducerea, în cazuri extreme, a diametrului extern cu 50% este urmată de închiderea lumenului vascular.

Arteriolele pulmonare se întind pe o distanță de numai 2 mm, deci 1% din distanța care separă valvulele pulmonare de patul capilar. Suprafața lor totală de secțiune este de 25—40 cm², și volumul de sânge pe care îl conțin este foarte redus, de numai 3 ml.

Vasele precapilare (aproximativ 300 milioane) cu care acestea se continuă, fără a fi limitate de sfinctere precapilare bine reprezentate, ca în circulația sistemică, cuprind 5 ml sânge.

Viteza de circulație este mică, scăzând de la 2 la 0,2 cm/s și ajungând la valori de aproape 20 de ori mai reduse în sectorul capilar, favorizând astfel schimburile gazoase.

Sectorul arteriolelor pulmonare de tip muscular este un sistem de rezistență mare și capacitate scăzută, caracterizat printr-un volum scăzut de sânge, suprafață de secțiune mare, cu numeroase bifurcații. Această zonă este sediul rezistențelor la curgere și al controlului vasomotricității pulmonare.

Capilarele pulmonare formează o rețea densă și regimul lor funcțional nu este condiționat și controlat de prezența unor sfinctere ca acelea care se găsesc în circulația sistemică.

Volumul de sânge care se găsește în acest sector a fost estimat în medie la 150 ml (cu variații între 75—200 ml, în repaus și în timpul efortului muscular).

Organizarea patului capilar pulmonar poate fi exprimată fie sub forma unei rețele de ochiuri hexagonale, fie sub forma unei pelicule de sânge aproape continue, limitată prin două membrane fine de fiecare versant alveolar. Aceste membrane prezintă pilieri verticali, dispuși ordonat, care sunt constituiți prin zonele interstițiale intercapilare ale membranei alveolo-capilare. Acest model de dispoziție, în peliculă, are avantajul de a arăta că distensibilitatea peretelui capilar este mai redusă

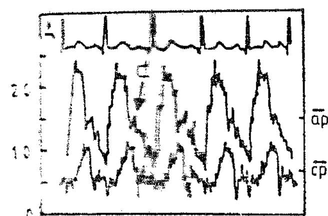


Fig. 239. **Înregistrare grafică a presiunii din artera pulmonară** ap, arteră pulmonară. cp, capilare pulmonare.

în planul septurilor, unde expansiunea vasului este limitată de spațiul interstițial dens care constituie pilierii, și este mare în planul perpendicular pe septuri, unde capilarele sunt limitate numai de membrna bazală, endoteliu și epiteliu. Ca urmare, suprafața capilară depinde, în planul care o desparte de alveolă, de gradul de inflație a plămânului, iar, în axul perpendicular pe membrana alveolo-capilară, de presiunea transmurală.

Presiunile în circulația pulmonară. Vasele pulmonare funcționează la un nivel de joasă presiune, condiționată de presiunea mică pe care o dezvoltă ventriculul drept în timpul sistolei, de complianța mare a sistemului vascular pulmonar și de rezistența mică pe care o opune acesta la curgerea sângelui. La fiecare sistolă, presiunea în artera pulmonară și ramurile ei principale atinge rapid valoarea de 20—25 mmHg. Urmează apoi (fig. 239) o scădere până la nivelul incizurii dicrote (d), care se datorește închiderii valvulelor sigmoide, și o descreștere de tip exponențial până la valoarea minimă telediastolică de 8—10 mmHg.

Presiunea medie (P_{ap}) variază între 10—17 mmHg și crește progresiv odată cu vârsta.

Porțiunea sistolică a curbei, înaintea incizurii, este determinată de accelerația sângelui și distensia pereților. Este mai abruptă dacă volumul sistolic, viteza de evacuare a sângelui și rigiditatea pereților sunt mai mari, și devine mai lină în condițiile unei complianțe crescute și ale unei rezistențe periferice mici.

Porțiunea descendentă, diastolică, depinde de elasticitatea pereților arteriali și de rezistența periferică la curgerea sângelui.

Presiunea din venele pulmonare este de aproximativ 4—5 mmHg, apropiată ca valoare cu cea înregistrată în atriul stâng. Venele pulmonare sunt inextensibile și pot fi foarte ușor colabate; rolul lor fiziologic constă în reglarea presiunii sângelui care se deplasează din patul capilar pulmonar spre atriul stâng.

Volumul sanguin pulmonar. Se determină cu ajutorul diluției unor indicatori vasculari injectați alternativ în trunchiul arterei pulmonare și la nivelul urechiușei stângi, urmată de cuantificarea indicatorilor în una din arterele sistemice (fig. 240).

Volumul sanguin arterial pulmonar este de 120—150 ml la sfârșitul diastolei și 170—200 ml în sistolă.

Volumul spațiului capilar, obținut prin metode morfometrice, este de aproximativ 170 ml (90—240 ml). Variații fiziologice apar în starea de repaus (90 ml) față de condițiile de efort (160 ml) și, de asemenea, în clinostatism față de ortostatism.

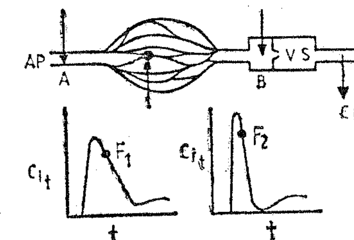


Fig. 240. Măsurarea volumului sanguin pulmonar prin diluția indicatorilor. Curbele de concentrație ale indicatorilor (C_i) în funcție de timp (t) permit calculul timpului de tranzit mediu (F_1 și F_2); prin diferență se obține calculul volumului cuprins între punctele A și B. ap, arteră pulmonară. VS, ventricul stâng.

Datorită gravitației, volumul sanguin din capilarele pulmonare este inegal repartizat, având tendința de a se acumula în regiunile declive.

Vasomotricitatea circulației pulmonare. La cele mai multe specii animale, circulația pulmonară la adult are posibilități vasoconstrictoare reduse, în comparație cu circulația sistemică, fetală și neonatală.

Vasomotricitatea sectorului vascular pulmonar deține un rol important în reglarea schimburilor gazoase, prin adaptarea perfuziei la ventilație și, deci, pentru menținerea constantă a concentrației sanguine a gazelor respiratorii. Stimulii principali sunt O_2 și H^+. Celulele musculare netede din pereții vasculari au proprietățile morfologice generale ale musculaturii netede: dimensiuni reduse, reticul endoplasmatic puțin dezvoltat, capacitate mare de a sintetiza elastină, fibre elastice și colagen. Miozina are o activitate ATPazică scăzută, contracția fiind lentă, prelungită.

Inervația adrenergică și colinergică se întâlnește la toate speciile animale. Receptorii alfa sunt mai bine reprezentați ca cei beta. Se pare că fibrele adrenergice au un rol mai important în plămânul fetal (fiind implicate în răspunsul circulației pulmonare la hipoxie) decât în plămânul adultului.

Numeroase substanțe (droguri, mediatori etc.) au acțiune asupra circulației pulmonare. Pentru foarte multe din acestea, efectele și modul de acțiune nu sunt clar precizate.

Diferențele care apar de la o specie la alta, existența numeroaselor interacțiuni între substanțe, faptul că sunt repede distruse, iar produșii lor de metabolism nu sunt perfect cunoscuți constituie factori limitanți.

O serie de date au fost însă bine stabilite. Astfel, catecolaminele alfa-adrenergice și angiotensina au acțiuni vasoconstrictoare marcate pe plămânul izolat, dar, *in vivo*, cele mai multe efecte exercitate asupra circulației pulmonare sunt secundare efectelor lor pe circulația sistemică. Existența unui tonus adrenergic permanent este sugerată de faptul că inhibitorii alfa produc o scădere de mică importanță a rezistenței arteriale pulmonare.

Serotonina și prostaglandinele F_1 și F_{2alfa} au acțiuni vasoconstrictoare mai accentuate comparativ cu circulația sistemică.

Catecolaminele beta și ganglioplegicele manifestă efecte vasodilatatoare asupra vaselor pulmonare contractate în prealabil, ca urmare a

hipoxiei, dar nu au nici un efect pe vasele pulmonare normale. De asemenea, nu s-a descris un efect al inhibitorilor beta.

Acetilcolina este un agent vasodilatator dacă acţionează pe vasele pulmonare contractate, dar rămâne fără efect dacă acţionează asupra celor normale.

Efectele histaminei sunt contradictorii, depinzând de specie, de doză şi de predominanţa receptorilor H_1 sau H_2.

Bradikinina exercită efecte vasoconstrictoare sau vasodilatatoare, de asemenea în raport de doză şi de specie, dar răspunsurile vasodilatatoare sunt cele mai puternice.

Acţiunile serotoninei, bradikinei şi histaminei sunt mai reduse la nivelul venelor comparativ cu cel al arterelor.

Stimulul cel mai important al vasomotricităţii pulmonare este hipoxia alveolară. Efectele sale sunt potenţate de acidoza metabolică sau respiratorie, care, prin ele însele, au efecte vasoconstrictoare la nivelul circulaţiei pulmonare.

CO_2 nu are nici un efect specific prin acţiune directă, ci prin intermediul H^+ (vezi Reglarea umorală a respiraţiei).

Efectele hipoxiei asupra circulaţiei pulmonare. Hipoxia produce vasoconstricţie în teritoriul arterial pulmonar, implicându-se astfel în adaptările locale ale perfuziei la ventilaţie; prin acest efect se explică rezistenţele crescute din circulaţia pulmonară fetală, în cursul afecţiunilor respiratorii cronice şi la indivizii care locuiesc la altitudine.

Răspunsul presor, prezent la toate speciile, apare la om atunci când P_AO_2 (presiunea parţială a oxigenului la nivelul alveolei) scade sub 70 mmHg şi este maxim la valoarea de 35 mmHg a acesteia.

Mecanismul de producere a vasoconstricţiei hipoxice nu este însă complet elucidat. Se admite existenţa unei celule chemoreceptoare care recunoaşte semnalul hipoxic, urmată de transformarea semnalului în răspuns contractil.

Date experimentale arată că hipoxia alveolară, în mai mare măsură ca hipoxia sanguină, este stimulul principal.

Constricţia hipoxică a vaselor pulmonare din timpul vieţii fetale scade brutal în momentul primei respiraţii, ca urmare a ajungerii oxigenului la nivel alveolar, determinând reducerea rezistenţei vasculare şi creşterea fluxului sanguin pulmonar. Dacă fenomenul se datorează acţiunii directe a hipoxiei asupra musculaturii netede a vaselor pulmonare sau eliberării unor substanţe vasoactive de la nivelul ţesuturilor perivasculare nu s-a precizat încă.

Influenţa acidozei asupra circulaţiei pulmonare. Acidoza determină o vasoconstricţie arterială pulmonară, urmată de creşteri cu 3—4 mmHg ale presiunilor în arterele pulmonare (P_{ap}) şi o creştere cu aproape 50% a rezistenţei în vasele pulmonare. Aceste fenomene apar la valori ale pH-ului cuprinse între 7—7,20.

Răspunsurile sunt identice în acidoza metabolică sau respiratorie şi mai accentuate dacă se produc la subiectul aflat deja în stare de hipoxie.

8.2.3.3. Circulaţia limfatică pulmonară

Plămânul şi pleura sunt străbătute de reţele de vase limfatice, situate periarterial, perivenos, peri- şi intrabronşic, septal şi subpleural, între care există numeroase conexiuni.

Limfaticele periferice se găsesc foarte aproape (1—2 mm) de septurile alveolare, dar nu pătrund în membrana alveolo-capilară.

Diametrul capilarelor limfatice, aproape totdeauna superior celui al capilarelor sanguine, variază între 100 şi 200 μm. Peretele lor este constituit din celule endoteliale, care prezintă joncţiuni deschise, sprijinite pe o membrană bazală subţire şi discontinuă şi care conţin numeroase vezicule de pinocitoză, atestând fenomenele de transport care au loc la acest nivel. Deşi au posibilitatea de contracţii pulsatile cu o frecvenţă de 1—20 contracţii/minut şi pot genera presiuni de până la 20 mmHg, factorul principal care asigură progresia limfei este reprezentat de mişcările respiratorii.

Vasele limfatice pulmonare sunt prevăzute cu valvule, care permit o circulaţie unidirecţională a limfei. Posedând o mare permeabilitate, prin limfatice se drenează atât proteinele filtrate care traversează capilarele sanguine, cât şi particule care provin din alveole; particulele care nu au fost eliminate prin stratul muco-ciliar traversează epiteliul, nu atât pe la nivelul joncţiunilor, cât prin veziculele de endocitoză de la nivelul pneumocitelor I şi II, de unde sunt captate rapid de către reţeaua limfatică.

Compoziţia în proteine a limfei pulmonare reprezintă aproximativ 75% din cea a plasmei, iar debitul este de 0,5 l/zi (1—8 ml/oră).

In cazul unei supraîncărcări acute a patului vascular, odată cu creşterea presiunii în capilarele pulmonare, debitul limfatic poate creşte foarte mult, atingând aproape de trei ori valoarea normală. Dacă fenomenul de supraîncărcare are un caracter cronic, se produce în decurs de aproximativ trei săptămâni o proliferare limfatică, cu o creştere a debitului limfatic de până la 10—100 ml/oră şi, astfel, prin stimularea drenajului de lichid se limitează formarea edemului.

8.2.4. INERVAŢIA PLĂMÂNULUI

Plămânul posedă o inervaţie vegetativă, implicată în bronhomotricitate, în activitatea secretorie a elementelor epiteliale bronho-pulmonare şi în vasomotricitatea circulaţiei pulmonare.

Prezenţa inervaţiei simpatico-parasimpatice de la nivelul epiteliului şi musculaturii bronşice va fi prezentată ulterior, la reglarea nervoasă a bronhomotricităţii.

Vasele pulmonare prezintă atât baroreceptori (receptori de întindere), cât şi fibre nervoase vegetative aferente şi eferente. Receptorii sunt situaţi atât la baza celor două artere pulmonare, cât şi la locul lor de bifurcaţie. Funcţia receptorilor este de a detecta variaţiile volemice locale şi de a determina reacţii reflexe similare celor declanşate de la nivelul

zonelor reflexogene ale arterelor sistemice. Stimularea baroreceptoare sau chemoreceptoare a acestora din urmă şi, mai ales, a sinusului carotidian este urmată de reacţii vasomotorii pulmonare.

Vasele pulmonare, fiind vase de capacitanţă, reacţionează prin variaţii mari de volum la modificări mici vasomotorii. Căile eferente simpatico-parasimpatice ce prezintă o densitate mai redusă la nivelul vaselor mici, pentru ca să dispară în cazul celor cu diametrul sub 3 mm.

În afara fibrelor simpatice vasoconstrictoare, vasele pulmonare conţin şi filete nervoase simpatice vasodilatatoare ce întregesc efectele căii parasimpatice colinergice.

Căile aferente sunt reprezentate de terminaţiile senzitive vagale de la nivelul parenchimului şi vaselor pulmonare.

Se descriu terminaţii nervoase senzitive şi în pereţii alveolari, conectate la receptorii de tip „J", precum şi terminaţii eferente în legătură cu pneumocitele II, pentru controlul secreţiei de surfactant.

8.3. MECANICA VENTILAŢIEI PULMONARE

Actul complex al respiraţiei începe cu fenomenele mecanice de distensie şi retracţie a cuştii toracice, indispensabile ventilaţiei pulmonare ca proces fiziologic de asigurare a schimbărilor gazoase între mediul extern şi aerul alveolar.

Mişcările ventilatorii pulmonare realizează primenirea aerului din teritoriul de schimb alveolo-capilar prin procese fizice convective de deplasare şi transport în dublu sens al aerului respirat. La baza lor stau diferenţe de presiune transaeriene, transpulmonare şi transtoracice din timpul ciclului respirator, realizate cu participarea mişcărilor cutiei toracice, elasticităţii pulmonare, distensibilităţii toraco-pulmonare şi a vidului intrapleural.

Sensul dublu de circulaţie a aerului se realizează ciclic în două etape distincte ale procesului de ventilaţie:

— *inspiraţia*, care constă în pătrunderea în plămân a unui volum de aer atmosferic mai bogat în O_2, faţă de aerul alveolar, şi

— *expiraţia*, în cursul căreia este eliminat la exterior un volum de aer aproape egal cu cel inspirat şi care conţine mai mult CO_2 şi mai puţin O_2 (coeficientul respirator este 0,8).

Tranzitul de aer între cele două sectoare — alveolar şi atmosferic — este urmarea modificărilor de presiune din interiorul sistemului toraco-pulmonar, modificări care se produc prin activitatea muşchilor inspiratori şi expiratori, cu participarea toracelui, plămânilor şi pleurei. În acest fel, integritatea anatomică şi funcţională a fiecărei verigi implicate şi a sistemului în întregime apare obligatorie.

Spre deosebire de inspiraţie, care se produce în mod activ cu participarea obligatorie a muşchilor inspiratori, expiraţia se realizează pasiv în prima sa parte şi doar componenta finală a expirului este activă, necesitând intervenţia muşchilor expiratori

8.3.1. MIŞCĂRILE CUTIEI TORACICE

Mişcările cutiei toracice asigură pătrunderea şi ieşirea aerului din plămân atât în condiţii obişnuite de repaus sau efort fizic minim, cât şi în condiţii de inspir sau expir forţat, ca urmare a expansiunii şi retracţiei toraco-pulmonare realizate de contracţia şi relaxarea muşchilor respiratori.

Forţa motrice a inspirului o constituie contracţia următorilor muşchi inspiratori: intercostali externi, diafragm, supracostali, pectorali, scaleni, sternocleidomastoidian, mare dinţat. Forţa maximă dezvoltată de către aceştia este de până la 10 kg/cm, cu scurtarea până la 50% a fibrei musculare.

Gradarea forţei de contracţie se poate obţine prin variaţia numărului de unităţi motorii, într-o mai mică măsură, şi prin variaţii ale frecvenţei de contracţie.

Măsurarea activităţii electrice din muşchii inspiratori a arătat că aceasta este dependentă atât de numărul de fibre musculare activate, cât şi de frecvenţa de excitaţie, constatându-se că, pentru o anumită forţă pe care o dezvoltă muşchiul, activitatea electrică creşte liniar cu viteza de scurtare.

În ventilaţia de repaus intervine contracţia muşchilor intercostali externi şi diafragm, determinând creşterea de volum a cutiei toracice prin mărirea diametrelor acesteia.

Diametrul antero-posterior se măreşte datorită orizontalizării coastelor (de la a II-a, până la a VI-a) şi mişcărilor de la nivelul articulaţiei primei coaste cu sternul.

Prima pereche de coaste se articulează anterior cu sternul (prin articulaţia manubriosternală) şi posterior cu coloana vertebrală, alcătuind operculul toracic. În inspir, manubriul sternal este împins în sus şi înainte, luând o poziţie de 1° până la 16° faţă de orizontală. Această mişcare măreşte diametrul antero-posterior al jumătăţii superioare a toracelui şi antrenează expansionarea porţiunii anterioare a vârfului pulmonar. Amplitudinea mişcării este redusă în timpul respiraţiilor de repaus şi prezintă variaţii individuale în legătură cu profunzimea respiraţiei. Anchiloza care se poate instala la nivelul acestei articulaţii poate explica eventualele afecţiuni prin hipoventilaţia zonei.

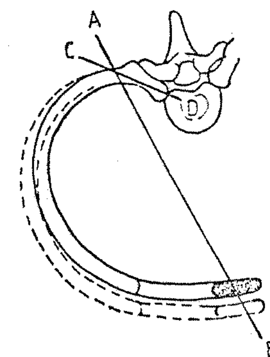


Fig. 241. Schema axelor de deplasare a coastelor (AB şi CD) pentru perechile de coaste de la a II-a la a VI-a. (— — —), poziţia coastei în inspiraţie (după Gray).

Contracţia muşchilor intercostali externi imprimă coastelor a II-a — a VI-a o mişcare de rotaţie şi orizontalizare în jurul unui ax paralel cu gâtul lor (fig. 241).

Faptul că fiecare coastă este mai lungă și cu o direcție mai oblică decât cea superioară explică de ce sternul, executând o mișcare din articulația manubrio-sternală, este împins înainte, mărind diametrul antero-posterior al cutiei toracice.

Contracția mușchilor intercostali externi antrenează în mod obligatoriu ridicarea coastelor, deoarece contracția concomitentă a mușchilor scaleni face din prima coastă un punct superior fix. Dispoziția oblic în jos și înainte a fibrelor intercostalilor externi ușurează, de asemenea, mișcarea de ridicare a coastelor.

Diametrul transversal al cutiei toracice se mărește datorită unei mișcări de rotație care are loc atât la nivelul coastelor a II-a — a VI-a, cât și al coastelor de la a VII-a la a X-a.

Porțiunea medie a coastelor a II-a — a VI-a, fiind mai ridicată față de capete, favorizează creșterea diametrului transversal prin rotirea în jurul unui ax oblic antero-posterior.

Mișcarea de rotație pe care o efectuează coastele de la a VII-a la a X-a se face în jurul unui ax care anterior străbate linia mediană, iar posterior gâturile coastelor, lărgind astfel unghiul realizat de coaste cu coloana vertebrală și mărind diametrul transvers al porțiunii inferioare a toracelui.

Creșterea *diametrului vertical, cranio-caudal*, este consecința alungirii exclusiv în jos a cavității toracice, care rezultă din coborârea planșeului format de mușchiul diafragm. Acest mușchi este considerat principalul mușchi inspirator, deoarece, prin acțiunea sa, asigură vehicularea unei cote importante din volumele respiratorii (60% din cantitatea de aer ventilat într-o respirație profundă).

Diafragmul este alcătuit dintr-o porțiune centrală tendinoasă și din țesut muscular dispus circumferențial. Are formă de hemisferă (cu diametrul egal cu 20 cm), cu bolta orientată spre cavitatea toracică, cu o suprafață de aproximativ 270 cm².

Funcțional i se disting două porțiuni: costo-sternală și lombară (crurală). În timpul inspirului, porțiunea costo-sternală are o mișcare în jos și înainte, coborând viscerele abdominale și determinând creșterea capacității părții inferioare a toracelui. Rezistența opusă de mușchii abdominali la întinderea peretelui limitează mișcarea viscerelor abdominale în jos, iar contracția în continuare a diafragmului va avea ca urmare ridicarea coastelor inferioare și împingerea înainte a sternului. Porțiunea lombară acționează numai pentru mărirea diametrului vertical al toracelui.

În cursul unei respirații normale, nivelul diafragmului variază cu 1,2—1,5 cm, dar cursa sa poate să depășească 10 cm în respirațiile ample.

Considerând că toate zonele diafragmului coboară în mod egal în timpul unui inspir, s-a evaluat că la o deplasare de 1 cm a diafragmului, capacitatea toracică crește cu aproape 270 cm³, antrenând spre plămân un volum egal de aer.

Forma hemisferică a diafragmului a permis calcularea prin legea Laplace a tensiunii dezvoltate de mușchi: 0,5 kg/cm. Știind care este forța maximă exercitată de mușchii striați (10 kg/cm), rezultă că o coborâre de 0,5 mm a mușchiului este suficientă pentru a echilibra presiunea transdiafragmatică.

Poziția diafragmului sub forma unui plan care separă cavități cu regimuri presionale ușor influențabile, structura sa funcțională și relațiile de vecinătate sunt factori care pot ușor modifica poziția medie a mușchiului și amplitudinea excursiilor, cu consecințe importante asupra eficienței ventilației.

Dispoziția în boltă a diafragmului este favorizată de clinostatism, de presiunea viscerelor abdominale creată prin contracția mușchilor abdominali și de tracțiunea exercitată de presiunea intratoracică, care este mai mică decât cea atmosferică. Atunci când este paralizat, se deplasează mult în sus, deoarece urmează pasiv depresiunea presională intratoracică (mișcare paradoxală).

Poziția ortostatică, în special dacă musculatura abdominală este relaxată, tracționează în jos diafragmul, dar împiedică sau îngreuiază ascensiunea. Această situație devine patologic accentuată la persoanele cu musculatura abdominală slabă și/sau cu ptoză viscerală.

Ventilația forțată presupune o serie de modificări. Pe de o parte, în inspirul profund coloana vertebrală nu mai constituie punct fix. Aceasta va efectua o mișcare de extensie accentuând orizontalizarea coastelor și, prin creșterea suplimentară a volumului toracic, va permite antrenarea unei cantități suplimentare de aer. Pe de altă parte, sunt cointeresați și alți mușchi, în afară de intercostalii externi și diafragm. Mușchii inspiratori accesori sunt considerați: mușchii pectorali, marele dințat, sternocleidomastoidianul, trapezul, scalenul, micul dințat posterior, micul dințat superior.

Incetarea stimulării mușchilor respiratori este urmată de revenirea, la dimensiunile anterioare inspirației, a tuturor elementelor elastice ale sistemului toraco-pulmonar. Ca urmare, presiunea din interiorul sistemului capătă o valoare superioară celei atmosferice, conducând aerul din interior spre exterior. Expirația de repaus apare astfel ca o mișcare pasivă.

Expulzarea forțată a aerului din plămâni presupune, pe de o parte, participarea suplimentară a unor structuri (contracția mușchilor: abdominali, pătratul lombar, intercostali interni, micul dințat posterior, micul dințat inferior, triunghiularul sternului) iar, pe de altă parte, modificarea comportamentului unor structuri implicate anterior (coloana vertebrală execută o mișcare de flexie, proporțională cu profunzimea expirației). Ultimele două perechi de coaste servesc ca punct de inserție pentru mușchii abdominali și, astfel, se va micșora diametrul antero-posterior.

Ascensiunea suplimentară a diafragmului se datorește, pe de o parte, „aspirației“ create prin presiunea subatmosferică din torace, iar, pe de

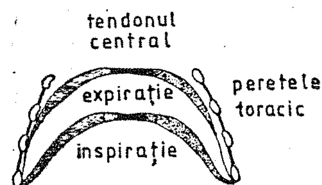


Fig. 242. Poziția diafragmului în cursul mișcărilor respiratorii.

altă parte, faptului că viscerele abdominale sunt împinse în sus prin contracția mușchilor abdominali (fig. 242).

8.3.2. MIȘCARILE PLĂMÂNILOR

Modificarea dimensiunilor cutiei toracice este urmată de modificări în același sens ale țesutului pulmonar. Acest fenomen, esențial pentru desfășurarea normală a ventilației, se datorește prezenței între foițele seroasei pleurale a unei cantități minime și permanent reîmprospătate de lichid pleural.

Împărțirea plămânului în lobi face ca tracțiunea exercitată asupra parenchimului să fie relativ uniformă. Diferențele care apar între diferite zone se datoresc fie plămânului, fie cuștii toracice.

Porțiunea superioară a toracelui își crește mai mult capacitatea comparativ cu partea inferioară. Faptul că poziția coloanei vertebrale rămâne relativ fixă are ca urmare expansionarea părții anterioare. Expansiunea inegală face posibilă distingerea următoarelor zone:

— o zonă neexpansibilă, situată în jurul hilului;

— o zonă de distensibilitate maximă, cu o grosime de aproximativ 3 cm, situată imediat subpleural;

— o zonă intermediară, în care distensibilitatea este mai mare în sectorul dinspre periferie față de cel orientat central.

Așa cum s-a arătat, cutia toracică nu se destinde uniform, iar efectele creșterii sale de volum se exercită în principal asupra țesutului pulmonar care vine în contact cu părțile mobile. Se poate spune că aceste zone sunt direct expansionate.

Porțiunile din plămân care vin în contact cu porțiuni mai puțin mobile sau statice ale toracelui vor suferi o expansiune indirectă, în sensul că vor fi destinse numai prin deplasarea altor zone pulmonare. Aceste zone sunt: fața posterioară a vârfului pulmonar, fețele posterioare ale plămânilor și suprafețelor pulmonare mediastinale.

Expansiunea țesutului pulmonar este ajutată de alungirea arborelui bronșic și de faptul că în timpul inspirului hilul face o mișcare cu direcție anterioară, inferioară și externă. Pe de altă parte, rețeaua elastică din vase și sistemele de canale ale arborelui bronșic constituie un sistem elastic continuu, care face ca fiecare element să fie legat de structurile vecine, în așa fel încât tensiunile dezvoltate într-un anumit punct să fie transmise tuturor părților componente ale sistemului.

Elasticitatea țesutului pulmonar depinde atât de forța vâsco-elastică pulmonară, cât și de prezența surfactantului pulmonar ca factor de reducere a tensiunii superficiale a peliculei lichidiene alveolare și de evitare a tendinței de colabare a plămânului. La acestea se adaugă extensibilitatea sau complianța toraco-pulmonară, ca variație de volum determinată de variațiile presiunii intraalveolare. În condiții normale, creșterea cu

1 cm^3 a presiunii alveolare determină o creștere a volumului pulmonar cu 0,22 litri. Aceeași creșterea a presiunii alveolare realizează o variație de volum toracic doar de 0,13 litri, datorită rezistenței mai mari a cuștii toracice.

Rolul determinant în realizarea variațiilor de volum pulmonare produse de expansiunea și retracția cuștii toracice revine însă variațiilor de presiune negativă, subatmosferică, de la nivelul spațiului virtual pleural.

8.3.3. PLEURA

Seroasa pleurală este formată din două foițe: una care căptușește intim peretele toracic (pleura parietală) și alta aderentă de plămân (pleura viscerală). Între cele două membrane există un strat fin de lichid, redus cantitativ, cu grosime de până la 20 μm, prin intermediul căruia acestea aderă, dar efectuează și o mișcare de alunecare una pe alta.

Dinamica acestui fluid, care este în mod normal un transudat, face ca la persoanele sănătoase cavitatea pleurală să fie virtuală; numai dezechilibrele privind formarea sau reabsorbția lichidului și a gazului pleural pot să evidențieze o cavitate reală.

Cele două membrane pleurale împreună cu lichidul pleural formează un tot funcțional care domină mecanica respiratorie prin cuplarea pe care o realizează între sistemul pulmonar și peretele toracic. Suprafața pleurală totală este de 1 m^2.

Deși lichidul pleural se găsește în cantitate redusă (3—15 ml), s-a constatat că în 24 de ore se formează aproximativ 600—700 ml de lichid, care este aproape în întregime resorbit prin sistemul venos din straturile pleurei (80—90%) și prin limfatice (10—20%).

Mișcarea lichidului este determinată de gradientele de presiune hidrostatică și coloidosmotică (echilibrul Starling) care se stabilesc între cele trei teritorii: capilarele pleurei viscerale, spațiul pleural și capilarele pleurei parietale (fig. 243).

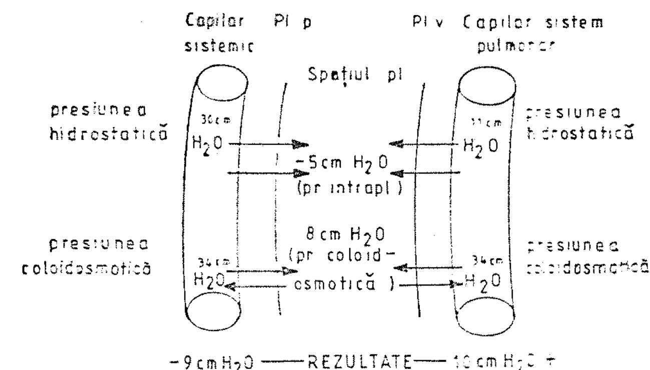


Fig. 243. Formarea și reabsorbția lichidului pleural.

Între sectorul vascular al pleurei parietale (tributar circulației sistemice) și spațiul pleural se creează o diferență de presiune (9 cm H_2O), care imprimă lichidului direcția spre spațiul pleural, deci favorizează formarea sa. Cantitatea de lichid astfel formată, în unitatea de timp, este dependentă de permeabilitatea capilarelor și de suprafața pleurei parietale. Coeficientul de filtrare este cu 5—10% mai mare față de cel al capilarelor din alte sectoare (mușchi). Modificarea permeabilității și a presiunilor poate influența cantitatea de lichid din spațiul pleural. Odată format, lichidul pleural se absoarbe aproape în întregime datorită gradientelor presionale care se stabilesc între spațiul pleural și capilarele pleurei viscerale.

Foița viscerală a seroasei pleurale este vascularizată de ramuri aparținând circulației pulmonare. Regimul presional al acestui sector capilar orientează lichidul din spațiul pleural înspre aceste capilare, favorizând deci absorbția.

Deși echilibrul între filtrare și reabsorbție este deplasat net în favoarea reabsorbției (vascularizația pleurei viscerale este mai bogată), nu se produce totuși o „secare" a cavității pleurale. O interpretare a acestui fenomen poate fi făcută prin apariția punctelor de contact între cele două foițe. La nivelul acestor puncte are loc o întindere a foiței viscerale care accentuează presiunea negativă din spațiul pleural, opunându-se absorbției complete a lichidului.

Drenajul fracțiunii lichidiene din spațiul pleural se face și pe cale limfatică, exclusiv la nivelul pleurei parietale.

În cavitatea pleurală nu se găsește aer, iar dacă acesta apare (accidental sau introdus terapeutic) este imediat absorbit în sângele venos. Presiunea parțială a gazelor din sângele venos (PO_2=40 mmHg; PCO_2=46 mmHg; PN=573 mmHg; PH_2O=47 mmHg) este de 706 mmHg, deci mai redusă față de presiunea aerului introdus sau pătruns la presiunea atmosferică. Se creează astfel un gradient presional de 54 mmHg (corespunzător la 71 cm H_2O).

Dinamica lichidului și gazelor în spațiul pleural asigură funcția pleurei de a menține plămânul atașat la cutia toracică, asigurând astfel desfășurarea la parametrii optimi ai ventilației pulmonare.

Se descriu două presiuni pleurale: presiunea pleurală fluidă și presiunea pleurală de suprafață. Presiunea pleurală fluidă se datorește lichidului din cavitate și valoarea sa provine din însumarea presiunilor de retracție elastică a plămânului și a pleurei, având valori mai negative decât presiunea de retracție a plămânului. Presiunea pleurală de suprafață este singura implicată în mecanica ventilatorie.

Determinarea presiunii pleurale. Presiunea pleurală lichidă se determină prin introducerea în cavitatea pleurală a unui ac adaptat la un manometru, iar presiunea pleurală de suprafață se măsoară la animalele de experiență printr-o separare bruscă a celor două foițe.

Datorită retracției elastice a plămânului, în cavitatea pleurală se înregistrează o presiune de aproximativ —5 cm H_2O la sfârșitul inspirului. Valoarea presiunii intrapleurale nu este uniformă în diferite momente ale

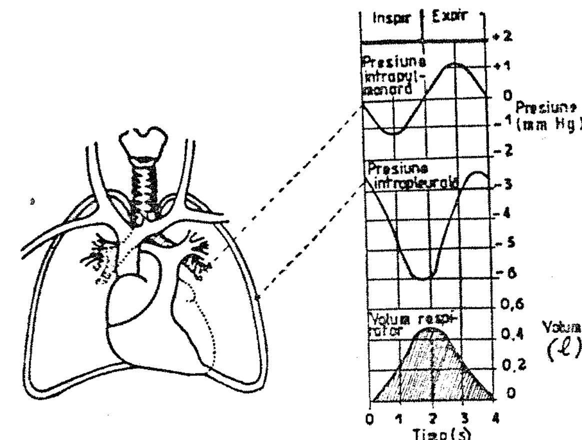


Fig. 244. Gradientele de presiune intrapulmonară și intrapleurală din inspir și expir.

procesului de ventilație și în diferite puncte de pe suprafața plămânului. Modificările de poziție influențează, de asemenea, valoarea presiunii pleurale, sugerând dependența sa de forța de gravitate. Cunoașterea variațiilor presiunii intrapleurale este importantă în măsura în care exercită o influență directă asupra volumului alveolar și implicit asupra distribuției ventilației.

Astfel, în timpul unei respirații liniștite, distribuția ventilației este influențată de trei factori: *a*) rezistența căilor aeriene, mai puțin importantă în respirația de repaus; *b*) proprietățile elastice ale plămânului; *c*) gradientele de presiune pleurală și pulmonară (fig. 244).

Când sistemul toraco-pulmonar se află în poziție expiratorie maximă (conține volumul rezidual), presiunea pleurală este la vârf de —2 cm H_2O și la bază de —5 cm H_2O. În regiunile declive, presiunile transmurale bronșice sunt negative, căile aeriene de calibru mic sunt închise și aerul este blocat, reținut în spatele bronhiolelor terminale, care sunt colabate. Volumele pulmonare în aceste regiuni bazale sunt la valorile lor minime. În schimb, regiunile apicale se găsesc la nivelul volumului rezidual, deci aproximativ 40% din capacitatea lor totală.

În cursul inspirației normale, presiunea transpulmonară crește cu 6 sau 7 cm H_2O, căile aeriene bazale rămân închise, deci unitățile pulmonare bazale nu-și schimbă volumul. Dimpotrivă, regiunile apicale primesc aproape în întregime volumul ventilat.

La sfârșitul unui expir de repaus, când în plămân se găsesc volumul de aer rezidual și volumul expirator de rezervă, presiunea pleurală este de —8 cm H_2O la nivel apical și —1 cm H_2O la nivel bazal. În aceste condiții, pe ansamblul plămânului, căile aeriene sunt deschise, dar, totuși, volumele pulmonare apicale sunt mai mari comparativ cu cele bazale.

În timpul inspirației însă, o variație de 6 sau 7 cm H_2O antrenează o creștere a volumelor pulmonare și a ventilației mai mare în regiunile

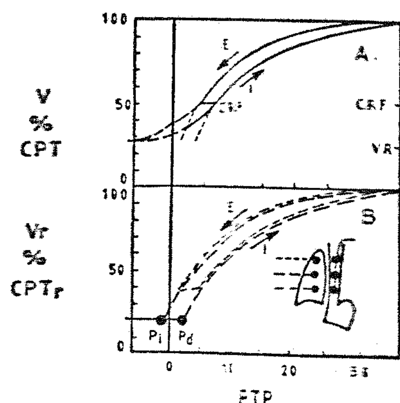


Fig. 245. A: Relația presiune/volum globală în plămânul uman. *B:* Relația presiune/volum regională. CRF, capacitate reziduală funcțională. PTP, presiune transpulmonară. CPT, capacitate pulmonară totală. r, regional. V, volum. VR, volum rezidual. E, expir. I, inspir. Pi, presiune de închidere. Pd, presiune de deschidere.

bazale (care sunt pe panta ascendentă a curbei volum-presiune) (fig. 245) decât în regiunile apicale (care se plasează pe porțiunea orizontală a acestei curbe).

La sfârșitul unui inspir maxim, presiunile pleurale se situează în jurul valorilor de —33 cmH_2O la baza plămânului și de —40 cmH_2O la vârf.

Deși există un gradient vertical de presiune pleurală, în acest moment toate regiunile plămânului sunt relativ uniform destinse. Nivelurile crescute ale presiunii transpulmonare a alveolelor sunt situate pe porțiunea terminală, plată, a curbei presiune-volum.

La naștere, aerul atmosferic care pătrunde în căile aeriene exercită pe suprafața internă a plămânului o presiune de aproximativ 1 kg/cm^2, care are ca urmare expansionarea țesutului alveolar, până în acel moment colabat. În afara acestei distensii, plămânii suportă un mecanism suplimentar de întindere: unul imediat, prin redresarea poziției fătului, și altul tardiv, prin dezvoltarea mai rapidă a cutiei toracice comparativ cu a plămânului. Prin intermediul pleurei, parenchimul exercită deci o forță de tracțiune asupra suprafeței interne a cutiei toracice, menținând-o la anumiți parametri dimensionali. Anularea acestei tracțiuni produce dilatarea cutiei toracice.

Momentul de echilibru pentru sistemul toraco-pulmonar, în condiții de raporturi normale plămân–torace, apare atunci când forța elastică a plămânului este egală, în valoare absolută, cu elasticitatea cutiei toracice (poziția expiratorie de repaus). În afară de aerul rezidual, în plămâni se găsește și volumul expirator de rezervă, formând capacitatea reziduală funcțională (CRF).

8.3.4. ECUAȚIA MIȘCĂRII SISTEMULUI TORACO-PULMONAR

Pentru realizarea măririi de volum a cutiei toracice, contracția mușchilor respiratori dezvoltă o forță (P_{mus}), care trebuie să anuleze și să depășească o serie de forțe care iau naștere în cadrul sistemului toraco-pulmonar și care se opun acestei creșteri de volum. Acești factori opozanți sunt:

a) presiunea elastică (P_{el}), echivalentă cu energia care se acumulează în sistem și care este redată integral după încetarea acțiunii forței care a generat-o. Dispoziția tridimensională a elementelor elastice în cadrul

sistemului toraco-pulmonar explică mărirea de volum (V) a sistemului sub acțiunea forței deformante (P_{mus}) într-o relație de proporționalitate directă:

$$P_{el}=F_{(V)}$$

b) presiunea vâscoasă ($P_{vâ}$) este forța opozantă creată prin frecare atât în conductele aeriene (componenta gazoasă a $P_{vâs}$), cât și în structurile neelastice ale plămânului (componenta tisulară a $P_{vâs}$). Valoarea ambelor componente este direct dependentă de viteza de mișcare a sistemului și, deci, implicit de viteza de circulație a aerului în sistem (V'):

$$P_{vâs}=F_{(V')}$$

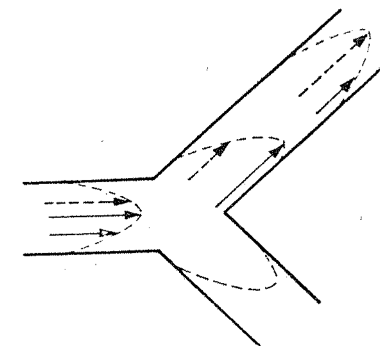


Fig. 246. Regim de curgere „în condiții de intrare" (după Teodorescu Exarcu, 1979).

c) presiunea inerțială (P_{in}), care depinde de accelerația debitului (V''):

$$P_{in}=F_{(V'')}$$

Această componentă opozantă este neglijabilă când fluxul de aer este lent, deci nu realizează curgeri în regim turbulent.

Dimensiunile relativ reduse ale conductelor și numărul mare de bifurcații prezente la nivelul arborelui bronșic nu permit instaurarea în acest sistem a unui regim de curgere complet laminar sau turbulent. Fluxul de aer capătă caracteristicile unei deplasări în „condiții de intrare", adică la nivelul fiecărei bifurcații, straturile modificându-și viteza și poziția unele față de altele (fig. 246).

Aprecierea caracterului curgerii aerului se face prin utilizarea numărului Reynolds (Re).

$$Re=\frac{\rho v d}{\eta}$$

în care: ρ=densitatea; v=viteza liniară de curgere a moleculelor de aer; d=diametrul tubului; η=vâscozitatea. Astfel, valori mai mici de 2 000 indică un regim de curgere laminar, iar peste 2 000 apariția turbulențelor.

8.3.4.1. Rezistența pulmonară

Intensitatea proceselor ventilatorii depinde și de rezistența pulmonară.

Rezistența pulmonară totală cuprinde rezistențele cutiei toracice și rezistențele pulmonare, acestea din urmă cuprinzând rezistența țesutului pulmonar și rezistența căilor aeriene. La rândul său, rezistența căilor aeriene cuprinde rezistența căilor aeriene superioare (gură, faringe și glotă) și rezistența căilor aeriene inferioare, cuprinzând, pe de o parte,

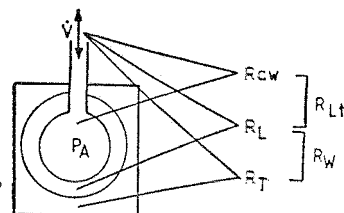


Fig. 247. Rezistența toraco-pulmonară totală (R_T) și componentele sale. R_{aw}, rezistența căilor aeriene. R_L, rezistența pulmonară. R_{Lt}, rezistența tisulară pulmonară. R_w, rezistența de la peretele toracic. (după Meyer, 1980).

traheea și marile bronhii cu un diametru de peste 2 mm (rezistența centrală) și, pe de altă parte, micile căi aeriene, cu diametrul sub 2 mm (rezistența periferică).

Rezistența opusă de căile aeriene la fluxul de aer (rezistența la flux) are valori între 0,3—3 cm H_2O/s.

Rezistența tisulară se poate calcula prin scăderea din rezistența pulmonară totală a rezistenței opuse de căile aeriene la fluxul de aer. Are valori de aproximativ 20—30% din valoarea rezistenței pulmonare.

Rezistențele la nivelul cutiei toracice sunt în mod obișnuit egale sau puțin mai mari față de cele ale căilor aeriene. Rezistențele tisulare pulmonare și cele ale căilor aeriene periferice au valori neglijabile, iar cele ale căilor aeriene superioare aproape egale cu ale căilor aeriene inferioare.

Acestor rezistențe situate în serie, care se însumează, li se adaugă, în cursul respirației nazale, rezistența foselor nazale, care este de 2—3 ori mai mare decât restul rezistențelor însumate (vezi fig. 247).

Valorile rezistenței pulmonare totale sunt în jur de 5—6 cm H_2O/s.

Căile aeriene au o rezistență dependentă de vâscozitatea și densitatea gazului și invers proporțională cu diametrul căilor respiratorii. Rezultă că factorii care modifică diametrul căilor aeriene vor produce modificări semnificative ale rezistenței.

Rezistența căilor aeriene crește liniar cu vâscozitatea și densitatea gazului inspirat, atât în condițiile respirației efectuate la presiune atmosferică, cât și în condiții de hiperbarism, până la 3—4 atmosfere. Creșterea travaliului respirator în condiții de hiperbarism este unul din factorii limitanți ai efortului fizic în timpul imersiei; în aceste condiții este necesară înlocuirea azotului cu un gaz mai puțin dens, ca, de exemplu, heliu.

Rezistențele variază în raport cu volumul după o relație hiperbolică. Mai frecvent se utilizează relația conductanță-volum, în care variația este de tip liniar.

Măsurători făcute prin cateterism arată că nu există diferențe ale rezistenței la nivelul bronhiilor de calibru mare și al celor de calibru foarte mic. În schimb, la nivelul bronhiilor de calibru mediu, rezistența este de până la 10 ori mai mare atunci când volumul pulmonar crește de la 1/3 la 2/3 din capacitatea vitală. Această creștere se datorește tonusului bronhomotor vagal, deoarece, după vagotomie, conductanța este independentă de volum.

Tonusul bronhomotor. Relația dintre rezistența căilor aeriene și tonusul mușchilor bronșici este complexă, cunoașterea sa fiind îngreuiată

de faptul că datele experimentale obținute la animale sau pe plămânul izolat sunt dificil de transpus la plămânul uman *in situ*. Un anumit mediator poate avea efecte contrarii în diferite zone ale căilor respiratorii sau chiar în același teritoriu, după cum respirația este calmă sau forțată. Acțiunea unor mediatori depinde nu numai de doză, ci și de repartiția și densitatea receptorilor (a se vedea reglarea bronhomotricității).

8.3.5. TRAVALIUL VENTILATOR

Mușchii antrenați în ventilație efectuează împotriva rezistențelor opuse de sistemul toraco-pulmonar un lucru mecanic (W) definit prin relația:

$$W = P \times V$$

Calcularea sa se face prin planimetria curbei volum-presiune, și poate fi apreciat pe baza consumului de O_2 al mușchilor ventilatori. În situații normale, lucrul mecanic se efectuează numai în timpul inspirului.

Valorile normale variază între 1,5—4 g·cm/ml.

Valori crescute ale reculului elastic pulmonar sau/și ale rezistenței la flux antrenează creșteri ale valorilor lucrului mecanic.

Cunoașterea jocului de forțe care acționează în momentul fazelor respiratorii informează asupra calităților sistemului toraco-pulmonar și permite să se evalueze cheltuielile energetice necesare producerii acestui act fiziologic.

8.3.6. CURBA VOLUM—PRESIUNE PULMONARĂ

Sistemul toraco-pulmonar se comportă ca un sistem elastic cu unele particularități.

Un corp perfect elastic își modifică lungimea cu o anumită valoare, proporțională cu forța care le deformează, după o relație de liniaritate, până este atinsă limita elastică a corpului. Expresia acestei relații este coeficientul de elasticitate:

$$e = \frac{f}{l}$$

în care: e=coeficientul de elasticitate; f=forța deformantă; l=lungimea corpului.

Îndepărtarea forței deformante este urmată de perfecta revenire a corpului elastic la dimensiunile inițiale. În condițiile sistemului toraco-pulmonar, forța deformantă este reprezentată de contracția mușchilor respiratori. Intricarea fibrelor elastice cu cele de colagen conferă un comportament specific acestui sistem elastic. Astfel, limita elastică a sistemului nu este atinsă, deoarece fibrele de colagen au un modul de elasticitate mare, care împiedică distensibilitatea plămânului peste anumite limite, funcționând deci ca un mecanism limitant; între presiunea aplicată și alungire nu există o relație de liniaritate decât în domeniul de desfășurare al respirației liniștite.

Relația stabilită între variația de volum a sistemului toraco-pulmonar și variația de presiune care o inițiază a fost exprimată sub forma unui raport, denumit inițial *elastanță pulmonară:*

$$E=\frac{\Delta P}{\Delta V}$$

în care E=elastanța pulmonară; ΔP=variația de presiune care induce o anumită variație de volum (ΔV).

Relația inversă a elastanței, denumită *complianță pulmonară,* permite evaluarea calităților elastice ale sistemului:

$$C=\frac{\Delta V}{\Delta P}$$

în care: C=complianța pulmonară; ΔV=variația de volum; ΔP=variația de presiune.

Complianța pulmonară poate fi astfel definită ca o variație de volum necesară pentru a induce o variație de presiune transpulmonară de 1 cmH_2O (valori normale=0,200 l/cmH_2O).

Înregistrările grafice efectuate au arătat că cele două curbe, în inspir și în expir, nu sunt superpozabile: presiunea din timpul inspirului este mult mai mare decât în expir, dar volumul sistemului este același. Forma generală a curbei inspiratorii și a celei expiratorii este sigmoidă și are caracter exponențial la valori inferioare capacității reziduale funcționale (CRF) (vezi fig. 244).

Semnificația punctelor de pe curbă este diferită, în funcție de poziția față de CRF. La valori mai mari decât CRF curba este de tip exponențial, reflectând proprietățile elastice ale plămânului. La valori mai mici decât CRF curba capătă un aspect sigmoid, care însă se pare că este un artefact de determinare (compresiunea balonului esofagian evidențiază presiunea transpulmonară). În practică, explorarea funcțională nu utilizează acest aspect al curbei volum/presiune.

8.3.6.1. Histereza pulmonară

Incapacitatea sistemului elastic toraco-pulmonar de a urma căi identice la aplicarea unei forțe și la revenire după încetarea acțiunii forței deformante se numește histereză (fig. 248). Aspectul fenomenului de histereză este dependent de volumul de aer vehiculat și de starea de inflație a plămânului anterioară măsurătorilor.

Histereza este mică în momentul inițial al inspirului (aproape de CRF) și crește odată cu volumul aerului inspirat.

Dacă inspirația pornește de la momentul când sistemul toraco-pulmonar se află în poziție expiratorie maximă (conține numai aer rezidual) valorile histerezei sunt mari. Valorile histerezei sunt mai reduse dacă plămânul este ventilat deja cu un volum de aer.

Valorile mari ale histerezei se însoțesc de o reducere a valorilor complianței pulmonare. Este suficientă o singură inspirație până la CPT

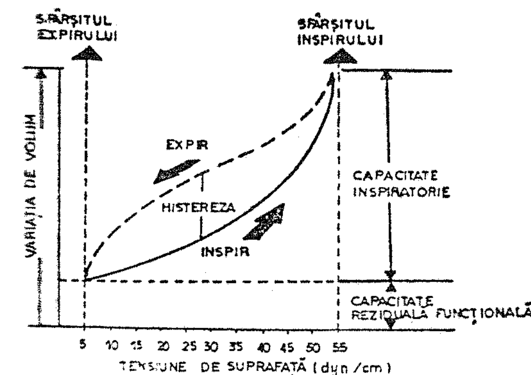


Fig. 248. Histereza pulmonară.

pentru ca histereza să scadă și complianța să crească cu 20%, iar după mai multe inspirații, cu aproximativ 50%. La baza fenomenului de histereză pulmonară stau vâsco-elasticitatea țesutului pulmonar, prezența surfactantului, starea bronhiolelor și a unității respiratorii.

Vâsco-elasticitatea țesutului pulmonar. S-a constatat că deformarea corpurilor sub acțiunea unei forțe de întindere nu are loc instantaneu cu acțiunea forței deformante. Ea se traduce printr-o alunecare a țesuturilor și rearanjare moleculară, care generează frecare în interiorul stucturilor (vâscozitate). Modificările produse antrenează energie mecanică, producere de căldură, dar și o întârziere între întindere și efectul de deformare. Când întinderea încetează, deformarea nu dispare imediat și structurile nu revin instantaneu la proprietățile lor inițiale.

În cazul în care structurile sunt supuse unor variații ciclice rapide de tensiune, apare un decalaj între întindere și revenire, iar bucla înregistrează fenomenul de histereză.

În acest fel, vâsco-elasticitatea țesutului pulmonar, care după întindere nu revine instantaneu la poziția de echilibru ci păstrează câteva momente o „deformare reziduală", face să se înregistreze o buclă V/P cu atât mai largă, cu cât variațiile ciclice de presiune sunt mai rapide.

Prezența surfactantului. Prezența filmului tensioactiv alveolar determină un răspuns întârziat la variațiile ciclice ale suprafeței alveolare. Măsurarea T_s (tensiune superficială) a surfactantului pulmonar arată că valoarea sa crește treptat funcție de viteza de întindere. Atunci când variațiile ciclice ale suprafeței alveolare sunt mai rapide, bucla histerezei este mai largă, fapt datorat probabil timpului necesar pentru aranjarea moleculelor de surfactant din profunzimea filmului lichidian.

Rolul binecunoscut al surfactantului în scăderea T_s a filmului endoalveolar implică o creștere a complianței în același timp cu scăderea tendinței la colaps a alveolelor. În acest fel, la histereza de elasticitate se adaugă histereza de suprafață.

Bronhiolele și unitățile respiratorii. Sunt deschise în proporție diferită în inspir și expir, la o aceeași presiune. Ca urmare, la volumele mici inferioare CRF, care se găsesc la sfârșitul expirației, presiunea transpulmonară are valori foarte scăzute, uneori chiar negative, și un mare număr de bronhiole sunt colabate. În timpul inspirației care urmează, aceste bronhiole se deschid numai dacă valorile tensiunii transpulmonare sunt crescute, ceea ce înseamnă că la începutul inspirației presiunea transpulmonară se aplică numai la fracțiunile volumului pulmonar al căilor aeriene care sunt deschise. Complianța este deci scăzută, deoarece, pentru o presiune dată, variația de volum este proporțională cu volumul la care această presiune este aplicată.

Pe măsură ce presiunea crește în timpul inspirației sunt deschise tot mai multe căi aeriene, ceea ce înseamnă noi teritorii pentru ventilație. La o anumită valoare a presiunii, care poate fi numită „presiune de deschidere completă a căilor aeriene", relația P-V este aproape identică cu cea care se înregistrează în timpul expirației, dar înregistrarea arată totuși o ușoară deviere spre dreapta, deviere proporțională cu presiunea care a fost necesară pentru deschiderea căilor aeriene. Din contră, la începutul expirației (deci când sistemul pulmonar se află în CPT), toate căile aeriene sunt (teoretic) deschise. În aceste condiții, variațiile presiunii transpulmonare sunt aplicate la toate unitățile pulmonare, deci, pentru o presiune dată, volumul este mai mare decât în timpul inspirației când o parte din unitățile pulmonare sunt închise.

Faptul că redeschiderea căilor aeriene necesită o valoare mai mare decât cea înregistrată când aceste căi se închid se explică prin aceea că la începutul inspirației diametrul căilor aeriene și cel al alveolelor se găsește la valoarea sa minimă și că forțele de suprafață, care au o valoare invers proporțională cu raza prezintă o valoare maximă.

Fenomenele de suprafață intervin în explicarea buclei volum-presiune atât prin fenomenul de histerezis, cât și prin fenomenul de „recrutare" progresivă a teritoriilor alveolare în timpul inspirației.

S-a constatat că presiunea la care bronhiolele suferă procesul de colabare depinde de mai mulți factori, și anume: bronhomotricitate, calitățile pereților căilor aeriene, tracțiunile parenchimatoase care se exercită asupra pereților alveolari, calitățile stratului de surfactant prezent în bronhiole și alveole și presiunea transmurală a bronhiolelor și alveolelor. Alveolele pulmonare suferă presiuni pe ambele fețe pentru că interiorul unei alveole constituie exteriorul celei vecine, astfel încât, în mecanica respiratorie, peretele alveolar poate fi considerat ca unitate anatomică, nu ca element separat, ci component al unei rețele.

Forțele care se aplică la nivelul peretelui alveolar sunt următoarele:

— presiunea gazoasă alveolară din interiorul (Pi) și din exteriorul (Pe) alveolei:

— forțele exercitate asupra alveolelor de către pereții celulelor alveole. Aceste forțe, reprezentate ca presiuni, pot fi notate în funcție de suprafața alveolară, P_{si} și P_{se}, unde P_{si} reprezintă forțele (presiunile)

aplicate din interior, iar P_{se} presiunile aplicate la suprafața alveolară din exterior;

— tensiunile elastice dintre fețele peretelui alveolar, care dezvoltă o presiune de retracție alveolară.

În condiții statice, aceste forțe sunt în echilibru și, deci, rezultanta lor este nulă:

$$(P_i - P_e) + (P_{se} - P_{si}) - P_o = 0$$

Pentru alveolele situate subpleural, ecuația se modifică, datorită razei alveolare mari.

Pentru alveolele situate în grosimea parenchimului pulmonar, forțele de întindere tisulară (P_{se}) echilibrează forțele intraparietale de retracție și elastice. Rezultă că în timp ce alveolele subpleurale (P_e) sunt supuse presiunii transpulmonare, alveolele intrapulmonare sunt supuse tracțiunilor tisulare.

8.3.6.2. Surfactantul pulmonar

Epiteliul alveolar este acoperit de o peliculă subțire de lipoproteine tensioactive, care au roluri deosebit de importante în funcționalitatea plămânului. Principalul constituent al acesteia este surfactantul pulmonar.

El conferă plămânului o parte din proprietățile sale elastice, ca urmare a scăderii tensiunii superficiale:

— asigură stabilitatea formei alveolelor și distensia plămânului;

— împiedică filtrarea lichidelor din interstițiu și capilare spre alveolele pulmonare de către stratul hidrofob de suprafață;

— favorizează emulsionarea particulelor inhalate, ușurând procesul de fagocitare a macrofagelor.

Grosimea stratului endoalveolar al peliculei lipoproteice este de 10—100 nm, reprezentând aproximativ 3% din grosimea barierei alveolo-capilare. Ea este mai bine reprezentată în spațiile depresionare intercapilare, precum și în neregularitățile și pliurile alveolare.

Pelicula din interiorul alveolelor cuprinde:

— o componentă glicoproteică, unde predomină sialomucinele, legată intim de partea externă a membranei celulei epiteliale alveolare ce funcționează ca receptor și traductor de mesaje moleculare;

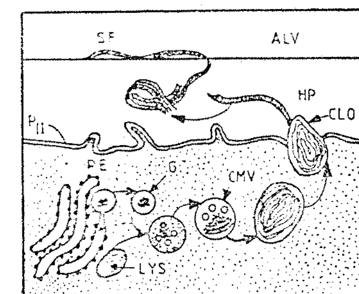


Fig. 249. Secreția de surfactant pulmonar (SF) (imagine de microscopie electronică). ALV, alveolă. HP, hipofaza apoasă. CLO, corp lamelar osmofil. P_{II}, pneumocit de tip II. RE, reticul endoplasmatic. G, aparat Golgi. CMV, corp multivezicular. LYS, lizozomi.

— o componentă apoasă (bazală sau hipofază), în compoziția căreia sunt incluse: fosfolipide, proteine și mucopolizaharide;

— o peliculă tensioactivă, osmofilă, foarte subțire, care constituie interfața țesut/aer alveolar, bogată în surfactant pulmonar.

Lipoproteinele tensioactive ale surfactantului apar la microscopul electronic sub trei forme, între ele existând relații de continuitate (fig. 249):

a) corpi lamelari ca organite intracitoplasmatice ale pneumocitelor II;

b) structuri mielinice tubulare răspândite în hipofază, organizate în rețea. Aceste structuri nu sunt abundente în mod obișnuit, dar numărul lor crește în circumstanțe patologice (în particular în cursul intoxicațiilor cu O_2);

c) film lipoproteic endoalveolar.

Concentrația în fosfolipide a acestuia este dată în tabelul următor (tabelul XXII).

TABELUL XXII

Concentrația fosfolipidelor din surfactant

	Concentrație (%)
Glicerofosfatide	
Lecitina (fosfatidilcolina: PC)	65
— saturată: dipalmitoil PC	50
— nesaturată	15
Lizolecitina (monoenoic)	5
Fosfatidiletanolamina	10
— simplă	
— mono- sau dimetil	
Fosfatidilserina sau fosfatidilinozitolul	<5
Fosfatidilglicerolul	5
Sfingomielina	5—10
Trigliceride	<5
Colesterolul	5

Principala fracțiune lipidică a surfactantului o constituie lecitinele saturate, în special dipalmitoil fosfatidilcolina (DPFC). Aceasta conferă surfactantului rezistență la oxidări și reprezintă o adaptare a interiorului alveolei la O_2 adus prin inspirație.

Secreția de surfactant are loc în special la nivelul pneumocitelor II, cu participarea reticulului endoplasmatic, aparatului Golgi, corpilor multiveziculari și corpilor lamelari.

Excreția merocrină a corpilor lamelari este stimulată de pilocarpină și blocată de atropină. Și celulele Clara secretă la nivelul bronhiolelor surfactantul care contribuie la stabilitatea bronhiilor. S-a demonstrat că DPFC poate fi sintetizată și de către macrofagele alveolare.

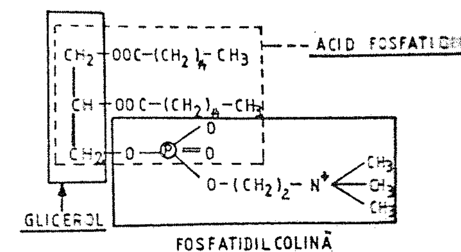


Fig. 250. Calea de sinteză a dipalmitoil fosfatidilcolinei.

Dintre căile de sinteză la nivel pulmonar a surfactantului, cea mai importantă este cea pornită de la citidin difosfatcolină (fig. 250). În prezența sa, tensiunea superficială alveolară scade de 7—14 ori.

Perioada de înjumătățire este de aproximativ 15 ore la animalele mici și în jur de 48 de ore la omul adult. Nu este bine cunoscut felul în care stratul este îndepărtat din alveole.

Inutil în cursul vieții fetale, surfactantul începe să se sintetizeze numai după naștere. Sinteza de surfactant este stimulată de către glucocorticosteroizi și tiroxină și este inhibată după tiroidectomie.

Sindromul de insuficiență respiratorie se poate datora uneori sintezei insuficiente sau absenței surfactantului pulmonar. Inactivarea surfactantului prin lichide de aspirație sau transudare favorizează procesele de filtrare capilară spre alveole, accentuând obstrucția bronșică.

În boala membranelor hialine a nou-născutului este vorba de absența congenitală a surfactantului pulmonar, incompatibilă cu viața.

8.4. VENTILAȚIA PULMONARĂ

Ventilația pulmonară, ca proces dinamic ciclic de introducere și expulzie a aerului din căile respiratorii, depinde de profunzimea fiecărei respirații și de numărul acestora în unitatea de timp. Inspirația constă în deplasarea aerului atmosferic în plămâni și se realizează printr-un mecanism activ. În timpul inspirului, contracția mușchilor inspiratori crește diametrele: vertical, antero-posterior și transversal, ale cuștii toracice, determinând accentuarea presiunii negative (subatmosferice) pleurale, dublată de creșterea volumului toraco-pulmonar (fig. 251).

Presiunea intrapleurală scade de la 4—6 mmHg, în repaus, la —10, —15 mmHg, în timpul inspirului, putând atinge —50, —60 mmHg în inspirul profund.

Ca organ fibro-elastic dilatabil în cavitatea toracică închisă, plămânul urmează cu fidelitate mișcările cuștii toracice, prezentând variații de presiune și volum în același sens cu ale acesteia.

Datorită creșterii presiunii negative și volumului toraco-pulmonar, aerul atmosferic se deplasează în inspir spre teritoriul de schimb alveolo-capilar.

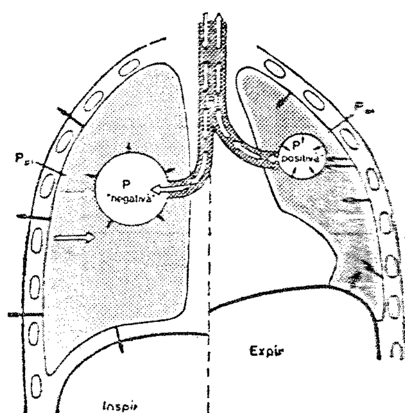


Fig. 251. Variațiile presionale și volumetrice din timpul inspirului și expirului.

În expir, revenirea pasivă (relaxarea) a mușchilor inspiratori, întregită de contracția musculaturii expiratorii, reduce diametrele cuștii toracice, cu consecințe presionale și volumetrice inverse celor din timpul inspirului. Presiunea negativă intratoracică scade progresiv, ajungând să depășească valoarea presiunii atmosferice cu +6, +8 mmHg în condiții de repaus. În expirul forțat, presiunea intratoracică pozitivă poate crește până la +60 mmHg.

Presiunea coloanei de aer din plămâni, deși prezintă valori mai mici, variază în timpul ciclului respirator în același sens cu variațiile presiunii toracice și pleurale.

Viteza de deplasare a aerului în timpul inspirației este de 20—30 cm/s în porțiunea inițială a căilor respiratorii. Ea scade progresiv la nivelul căilor respiratorii inferioare, ajungând la valoarea de 0 în alveolă.

În expir, viteza de deplasare a aerului expirat este mult mai mare, atingând +60, +80 mmHg în expirul forțat.

Variațiile presiunii toraco-pulmonare din timpul ciclului respirator mobilizează convectiv volume de aer variabile între aerul atmosferic și aerul alveolar.

Din volumul de aer inspirat în condiții normale de repaus, doar 2/3 ajung până la nivelul teritoriului alveolar. Aproximativ 1/3 din fracția de aer inspirată nu participă la schimburile gazoase pulmonare, întrucât rămâne în spațiul mort anatomic al căilor respiratorii superioare. Aceasta înseamnă că la nivelul alveolelor vor ajunge numai 350 ml de aer proaspăt din cei 500 ml inspirați, la care se adaugă 150 ml de aer alveolar reinspirat, prezent în spațiul mort din timpul expirației precedente. Deși scade eficiența ventilației alveolare, spațiul mort împiedică variațiile mari ale concentrației și presiunii parțiale ale gazelor respiratorii, participă la încălzirea și umidifierea aerului inspirat și asigură un raport constant al aportului de O_2 și eliminării de CO_2.

La nivel alveolo-capilar, nu toate alveolele sunt egal ventilate sau perfuzate. Raportul normal, de 0,8, dintre ventilație și perfuzie se modifică în numeroase circumstanțe fiziologice și patologice. În poziție ortostatică, de exemplu, există alveole din zona apicală a plămânului puțin sau deloc perfuzate. Numărul alveolelor neperfuzate crește dacă se reduce debitul cardiac sau dacă scade presiunea în artera pulmonară. În sectorul neperfuzat al plămânului, aerul alveolar are compoziție identică sau apropiată de cea a aerului inspirat deoarece schimbul gazos alveolo-capilar nu are loc. Acesta este spațiul mort alveolar fiziologic sau patologic, reprezentat de volumul de aer din teritoriul alveolo-capilar neperfuzat. Modificarea indicelui ventilație/perfuzie poate fi sau discordantă, ca urmare a afectării numai a unuia din cei doi termeni ai raportului, sau adaptativă, cu variații în același sens (fig. 252).

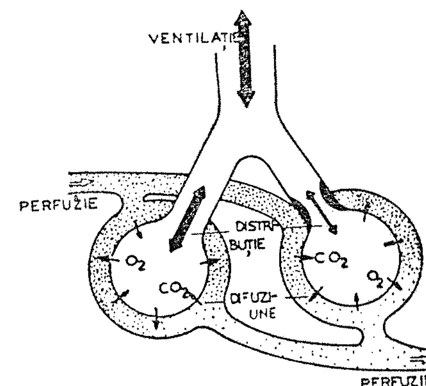


Fig. 252. Relațiile perfuzie-difuziune la nivel alveolo-capilar.

8.4.1. METODE DE STUDIU AL VENTILAȚIEI PULMONARE

Una din cele mai simple modalități de apreciere a ventilației pulmonare este înregistrarea mișcărilor respiratorii cu ajutorul pneumografelor de diferite tipuri. Graficul obținut — *pneumograma* — este format dintr-o succesiune de unde ascendente și descendente, cu un raport de 1 : 2 între durata pantei ascendente a inspirului și cea descendentă a expirului. Expirul, fiind un fenomen mecanic predominant pasiv, se produce mai lent, având durata mai mare.

Frecvența mișcărilor respiratorii este în medie de 14—18 respirații pe minut, cu variații în funcție de vârstă, sex, temperatură, efort etc. La nou-născut, frecvența respirației este de 40—45/min; la femeie, 16—18/min și la bărbat, 14—16/min.

Variații importante apar în efort, în funcție de intensitatea și durata acestuia. În efortul ușor, frecvența crește doar la 20—24 de respirații/min. Creșterea frecvenței respiratorii poartă numele de tahipnee sau polipnee, iar scăderea — bradipnee.

Pneumografia oferă informații utile și în ceea ce privește stabilirea tipului respirator — superior, inferior sau abdominal. La femei, predomină tipul costal superior, iar la copii, tipul respirator abdominal. La bărbați, respirația este de tip costal inferior în majoritatea cazurilor.

Capacitatea ventilatorie și volumele de aer ventilat se determină cu ajutorul spirometrelor, spirografelor și pneumatografelor. În timp ce spirometrele și spirografele umede sau uscate permit determinarea și înregistrarea volumelor de aer ventilate într-un spațiu închis, izolat de aerul din exterior, pneumatografele sunt sisteme deschise, care permit înregistrarea continuă a volumelor ventilate grație unui traductor diferențial (rezistor) plasat în apropierea piesei bucale.

Metoda spirografică este metoda folosită curent pentru determinarea capacității vitale și a volumelor care o compun. Ea pune în evidență fracțiile de aer ventilate în funcție de amplitudinea inspirului și a expirului (fig. 253).

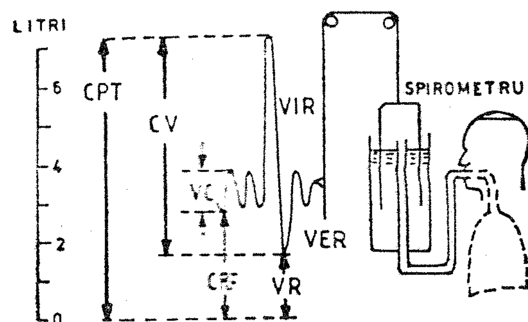


Fig. 253. Inregistrarea spirografică a volumelor pulmonare.

Metoda pneumotografică permite inregistrarea sau afişarea digitalică a debitelor instantanee şi integrate, raportate la valorile de referinţă şi exprimate în procente.

Metoda pletismografică realizează determinarea volumului gazos toracic cu ajutorul pletismografului corporal *(body test).*

Subiectul respiră aer din cabina etanşă printr-o piesă bucală prevăzută cu un dispozitiv care poate întrerupe comunicarea cu cabina. După echilibrarea presiunii din pletismograf cu aerul atmosferic, prin intermediul unei supape din pereţii cabinei ce suprimă comunicarea piesei bucale cu aerul din cabină, se cere subiectului să efectueze o inspiraţie urmată de expiraţie rapidă, pentru a realiza comprimarea şi decomprimarea aerului din plămâni. Variaţiile de volum ale cuştii toracice preluate de variaţiile de presiune din cabina pletismografului din timpul unui ciclu respirator permit calculul volumului de gaz existent în torace (VGT), care este egal cu acela al capacităţii reziduale funcţionale (CRF).

Metoda diluţiei gazelor inerte (heliu sau azot) apreciază volumele pulmonare în funcţie de concentraţia acestora în aerul expirat. Determinările pot fi făcute în sistem închis sau deschis, prin tehnica respiraţiei unice sau multiple.

Volumul pulmonar total poate fi apreciat şi radiologic, pe radiografii toraco-pulmonare efectuate în apnee, după o prealabilă inspiraţie maximă.

8.4. VOLUME ŞI CAPACITĂŢI RESPIRATORII

În timpul unui ciclu respirator liniştit, examenul spirografic pune în evidenţă pătrunderea în plămâni a unui volum de aproximativ 500 ml aer, urmată de eliminarea aceluiaşi volum în expir. Acesta poartă numele de aer curent sau volum respirator curent.

Volumul curent (VC) este fracţia de aer ventilată în condiţii de repaus, cu participarea exclusivă a muşchilor inspiratori. Deplasarea acestui volum de aer presupune trecerea sistemului toraco-pulmonar din poziţia expiratorie de repaus în poziţia inspiratorie de repaus, cu revenire la poziţia iniţială. De precizat că din volumul aerului curent numai 2/3 (aproximativ 350 ml) ajung în teritoriul de schimb alveolar, restul de 1/3 (150 ml) rămâne la nivelul spaţiului mort anatomic din căile respiratorii.

Printr-un inspir profund mai poate fi introdusă în plămâni o cantitate suplimentară de aer, numit aer complementar sau volum inspirator de rezervă.

Volumul inspirator de rezervă (VIR) este volumul de aer pătruns în plămâni în timpul efortului inspirator maxim. Valoarea sa normală variază în limitele a 1 500—2 000 ml aer. Împreună cu volumul curent formează capacitatea inspiratorie (CI). Aceasta reprezintă volumul de aer ce poate fi introdus în plămâni în timpul inspirului normal maxim după un expir de repaus.

Printr-un expir forţat se îndepărtează din plămâni o nouă fracţie de aer, în afara celei de repaus. Aceasta reprezintă aerul de rezervă, sau volumul expirator de rezervă.

Volumul expirator de rezervă (VER) este fracţia de aer expulzată din plămâni în momentul trecerii de la poziţia expiratorie de repaus la un expir maxim şi are valoare normală medie de 1 200 ml.

Însumarea celor trei fracţii astfel ventilate reprezintă capacitatea vitală.

Capacitatea vitală (CV) este volumul maxim de aer ce poate fi ventilat prin plămâni în timpul unei respiraţii de maximă amplitudine, respectiv după un inspir profund urmat de un expir forţat (fig. 254). Valoarea medie a capacităţii vitale normale este de 3 500—3 800 ml, cu variaţii importante în funcţie de vârstă, sex, efort, stări patologice etc. Pentru a obţine valoarea reală a capacităţii vitale este necesară corecţia

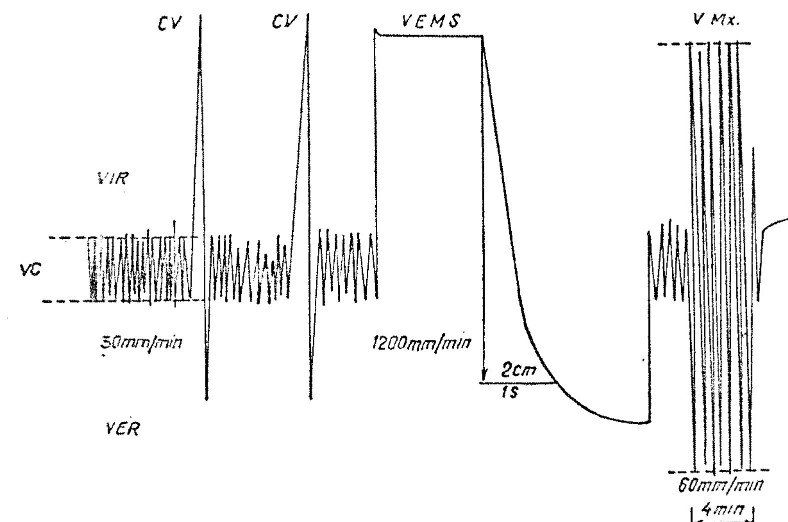


Fig. 254. Inregistrarea capacităţii vitale şi a volumului expirator maxim pe secundă.

BTPS, în funcție de temperatură, presiune și saturație cu vapori de apă. Când capacitatea vitală nu poate fi determinată spirografic sau gazometric, se recurge la calculul teoretic al acesteia, în funcție de talie, vârstă și greutate.

Volumul de aer care rămâne în plămâni după o expirație forțată se numește **volum rezidual (VR).** El este introdus în plămâni la naștere, odată cu prima respirație. Găsindu-se la nivelul zonei de schimb gazos alveolar, îndeplinește rol tampon între fracțiile ventilate și teritoriul alveolo-capilar. Prezența sa în cantitate de 1 200—1 300 ml în sectorul alveolar poate fi pusă în evidență cu ajutorul heliului. VR împiedică variațiile bruște ale concentrației și presiunilor parțiale ale O_2 și CO_2, asigurând caracterul continuu al schimburilor gazoase alveolo-capilare.

Împreună cu aerul de rezervă (VER), volumul rezidual formează aerul alveolar total sau **capacitatea reziduală funcțională (CRF)**, cu valoarea medie de 2 500—2 800 ml.

Suma celor 4 fracții de aer ventilate în teritoriul pulmonar (VC+ +VIR+VER+VR) constituie capacitatea **pulmonară totală (CPT)**. Volumul acesteia variază între 4 800—5 000 ml aer.

Coeficientul de ventilație este de 10—12%. Valoarea lui se află împărțind cele 2/3 ale volumului curent (350 ml) la capacitatea vitală (3 500—3 800 ml). Cu fiecare respirație se înnoiește a 7-a parte din aerul alveolar total, care nu este altceva decât capacitatea reziduală funcțională.

Raportarea volumelor ventilate la unitatea de timp permite determinarea debitelor respiratorii.

Debitul respirator (DR) este produsul dintre volumul curent (500 ml) și frecvența respirațiilor pe minut (14—16 respirații). Denumit și debit ventilator, are o valoare medie de 6—8 litri pe minut în condiții de repaus la adult. În funcție de intensitatea și durata efortului, debitul respirator poate crește până la 30—40 l/min sau chiar mai mult.

Debitul ventilator maxim (DVM) poate atinge însă valori mult mai mari, de 120—130 l/min. Valoarea sa se calculează în funcție de volumul de aer ventilat cu frecvență și amplitudine maximă timp de 10—15 secunde, raportat la 1 minut, pentru a se evita tulburările produse de alcaloză.

Volumul expirator maxim pe secundă **(VEMS)** se obține în timpul unui expir forțat maxim, după un inspir profund (vezi fig. 254). Volumul de aer expirat în prima secundă reprezintă aproximativ 70—80% din valoarea capacității vitale, respectiv 2 800—3 000 ml. Depinzând de capacitatea vitală, forța musculară și permeabilitatea căilor respiratorii, VEMS oferă indicații utile asupra funcției ventilatorii pulmonare.

Raportul dintre VEMS și CV poartă numele de indice Tiffeneau, sau indice de permeabilitate bronșică, cu valoare subunitară de 0,7—0,8.

Determinarea acestor volume și debite ventilatorii oferă indicații valoroase asupra randamentului respirator și a eventualelor tulburări de ventilație. Referitor la randamentul respirator, primenirea întregii cantități de aer alveolar se realizează în condiții normale în aproximativ 1 minut (mai exact — 1/2 în 23 s). În tulburările ventilatorii de tip obstructiv (astm bronșic, de exemplu), scad CV și indicele Tiffeneau, în timp ce VR crește peste 35%. În tulburările de tip restrictiv (fibroze pulmonare) scad atât CV, cât și VR. În afara disfuncțiilor ventilatorii de tip obstructiv, restrictiv sau mixt, variații ale volumelor și debitelor ventilatorii apar în funcție de vârstă, de starea de veghe-somn, repaus-activitate, temperatură, presiune barometrică etc.

8.5. SCHIMBURI GAZOASE LA NIVEL ALVEOLO-CAPILAR

Schimburile gazoase la nivelul alveolo-capilar sunt supuse legilor fizice ale difuziunii și favorizate de particularitățile membranei alveolo-capilare (suprafață mare, grosime mică — sub 1 μm, peliculă lichidiană fină). Difuziunea asigură deplasarea gazelor respiratorii (O_2 și CO_2) din teritoriul cu concentrație și presiune mai mari spre cel mai mic. Intensitatea difuziunii depinde de gradientul de concentrație, de presiunea parțială și de coeficientul de solubilitate și difuziune al gazului respectiv (fig. 255).

Legile fizice care guvernează transferul de gaze la nivel alveolo-capilar sunt următoarele:

— Legea Dalton, denumită și legea presiunilor parțiale, este legea conform căreia presiunea unui gaz într-un amestec gazos este direct proporțională cu conținutul său procentual în amestec.

Presiunea gazului din amestec, denumită și *presiune parțială*, este presiunea exercitată de gazul respectiv ca și cum acesta ar ocupa singur volumul amestecului.

Presiunea parțială a unui amestec de gaze, cum este aerul atmosferic ventilat la nivelul căilor aeriene, este egală cu suma presiunilor parțiale ale gazelor din amestec.

Fiind proporțională cu volumul procentual al gazului din amestec, presiunea parțială a acestuia se calculează înmulțind presiunea totală (barică) a amestecului (760 mmHg—40 mmHg, presiunea vaporilor de apă) cu concentrația procentuală a gazului respectiv. Astfel, în cazul oxigenului atmosferic, presiunea parțială va fi:

$$720\times\frac{20{,}97}{100}=156—158 \text{ mmHg}$$

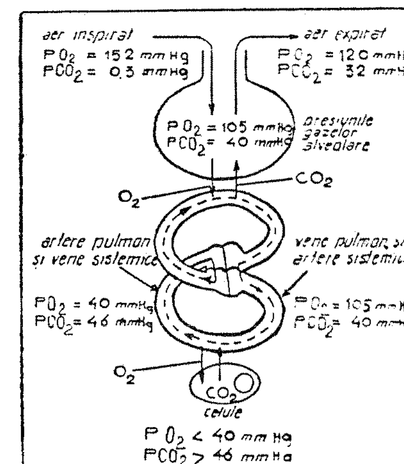


Fig. 255. Schimburile gazoase la nivel pulmonar și tisular.

În cazul CO_2 atmosferic:

$$720 \times \frac{0{,}03}{100} = 0{,}3 \text{ mmHg}$$

În cazul azotului:

$$720 \times \frac{79}{100} = 596 \text{ mmHg}$$

În funcție de concentrația procentuală se calculează presiunea parțială a gazelor respective din aerul alveolar, aerul expirat și sânge.

Valorile obținute sunt prezentate în tabelul XXIII.

TABELUL XXIII

Presiunile parțiale ale gazelor respiratorii în aer și sânge

Presiunea la barometru 760 mmHg	*Presiunea parțială*				
	Aer inspirat (mmHg)	*Aer expirat (mmHg)*	*Aer alveolar (mmHg)*	*Sânge venos (mmHg)*	*Sânge arterial (mmHg)*
Oxigen	158,25	116	100	37	95—100
Bioxid de carbon	0,30	28	40	46	40
Azot	596,45	569	573	573	573
Vapori de apă	5,00	47	47	47	47
Total	760,00	760	760	703	760

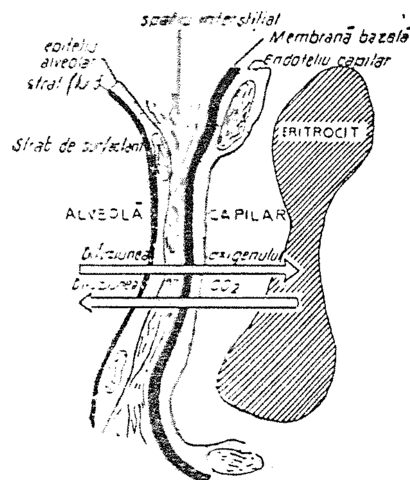


Fig. 256. Difuziunea gazelor la nivel alveolo-capilar.

— Legea Boyle-Mariotte: presiunea unui gaz la aceeași temperatură este invers proporțională cu volumul.

— Legea Gay-Lussac: volumul unui gaz crește cu temperatura dacă presiunea rămâne constantă.

— Legea lui Henry: cantitatea de gaz dizolvată într-un lichid la temperatură constantă este proporțională cu presiunea parțială a acestuia în faza gazoasă.

Influențele exercitate de legile fizice asupra volumelor și presiunilor parțiale ale celor două gaze respiratorii din aerul alveolar realizează transferul continuu și tendința la echilibrare a acestora în cele două compartimente ale teritoriului alveolo-capilar. Intensitatea proceselor fizice de transfer gazos la nivelul alveolo-capilar depinde de suprafața

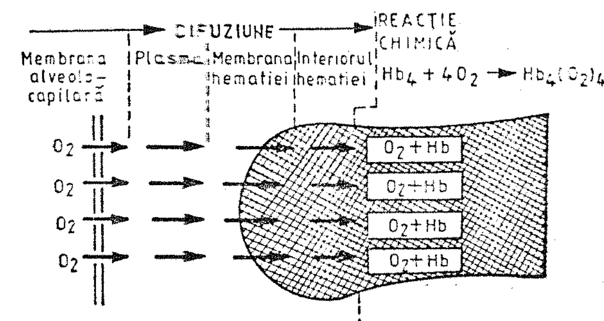


Fig. 257. Difuziunea și fixarea O_2 pe hemoglobină.

teritoriului de schimb alveolo-capilar, de diametrul barierei aer-sânge și de pelicula lichidiană fină de la nivelul suprafeței alveolare (fig. 256).

Denumirea de membrană alveolo-capilară cuprinde structurile care separă aerul alveolar de sângele din capilarele pulmonare și constituie sediul principal al proceselor de respirație pulmonară.

De o parte și de alta a membranei alveolo-capilare, concentrația gazelor este diferită și mișcarea lor prin membrană se face prin difuziune, cu tendința echilibrării lor în cele două compartimente. Transferul se realizează continuu, datorită aportului neîntrerupt la nivelul suprafeței de schimb a aerului, cu concentrație crescută în O_2, și a sângelui capilar pulmonar, cu exces de CO_2. Modalitățile de transfer sunt diferite pentru gazele inerte (N_2, eter, gaz anestezic, N_2O, heliu), care se dizolvă în sânge fără a se combina chimic, față de O_2, CO_2, NO, care se combină cu diferiți constituenți sanguini, în primul rând cu hemoglobina (fig. 257).

8.5.1. FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ TRANSFERUL ALVEOLO-CAPILAR

Desfășurarea normală a procesului de transfer este condiționată de mai mulți factori, printre care:

— gradientul de presiune parțială a gazelor respiratorii de o parte și de alta a membranei separatoare;

— proprietățile fizico-chimice ale gazului care străbate membrana;

— calitățile membranei.

Transferul prin membrană presupune un proces de difuziune, datorită unui gradient de concentrație, urmat de difuziunea și fixarea în sângele capilarelor pulmonare.

Deși suprafața membranei de separare este foarte mare (70—100 m²), grosimea sa redusă (0,2—1 μm) face ca, pe ansamblul plămânului, ea să reprezinte un volum mic (aproximativ 80 ml).

Capacitatea de difuziune pulmonară (DP) pentru un gaz „X" este volumul de gaz transferat pe minut în sânge ($\dot{V}_X$) în condițiile existenței unei diferențe de presiune parțială alveolo-capilară de 1 mmHg:

$$DP_X = \frac{\dot{V}}{P_{Ax} - P_{\bar{c}x}}$$

unde $P_{Ax} - P_{\bar{c}x}$ este diferența de presiune alveolo-capilară medie care asigură transferul de gaz.

Rezistența pulmonară la procesul de difuziune poate fi astfel exprimată ca inversul capacității de difuziune:

$$RP_X = \frac{P_{Ax} - P_{\bar{c}x}}{\dot{V}_x} = \frac{1}{DP_x}$$

și presupune două componente: rezistența membranei (RM) și rezistența sângelui reprezentată de eritrocite (RE). Capacitatea de difuziune pulmonară reprezintă inversul acestor rezistențe.

Deci, $RP = RM + RE$; dar $RP = \frac{1}{DP}$, ceea ce presupune:

$$\frac{1}{DP} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{DE}$$

Capacitatea membranei de transfer (DM) poate fi definită ca volumul V al unui gaz cu solubilitatea α și coeficientul de difuziune D', transferat pe minut printr-o membrană de suprafață S și grosime x pentru o diferență de presiune alveolo-capilară de 1 mmHg.

Datorită grosimii foarte reduse a membranei alveolo-capilare se poate aplica următoarea ecuație de difuziune:

$$DM = \frac{\alpha \cdot D' \cdot S}{760 \cdot x} \text{; dar } D' = K \cdot \sqrt{GM}$$

deci:

$$DM = \frac{K}{760} \cdot \frac{\alpha}{\sqrt{GM}} \cdot \frac{S}{x}$$

Capacitatea de difuziune a membranei este — așa cum exprimă ecuația — invers proporțională cu grosimea membranei și cu rădăcina pătrată din greutatea moleculară a gazului (GM) și direct proporțională cu suprafața și cu coeficientul de solubilitate al gazului.

Capacitatea de transfer a eritrocitelor (DE) traduce volumul de gaz fixat pe minut (V) de către eritrocitele din capilarele pulmonare la diferența de presiune parțială de 1 mmHg între plasmă și centrul eritrocitului.

Fixarea globulară este în funcție de circulația care se desfășoară la nivelul patului vascular pulmonar. Astfel, fixarea este redusă atunci când combinarea chimică se face lent sau viteza de circulație este mare

și, dimpotrivă, fixarea poate fi favorizată de o circulație lentă și o capacitate de combinare mare.

Capacitatea de difuziune eritrocitară a O_2, CO și CO_2 se deosebește de cea a gazelor inerte prin două puncte esențiale: cantitatea de gaz transferată este proporțional mai mare decât a majorității gazelor inerte deoarece este dependentă de solubilitate, care este mai crescută; este mai întârziată datorită reacțiilor chimice care sunt cu atât mai lente, cu cât sângele nu este saturat la începutul patului capilar, în cazul în care gradientul presional alveolo-capilar nu este accentuat. Volumul de O_2 sau de CO_2 fixat pe eritrocite depinde în final de mai mulți factori, și anume: concentrația în Hb a sângelui, presiunea alveolară a gazului, afinitatea gazului pentru Hb din sânge, viteza de combinare chimică în raport cu viteza de circulație a sângelui în teritoriul interesat.

Capacitatea de transport circulator: prin analogie cu capacitatea de transfer pulmonar se poate defini și capacitatea de transport circulator (TC), care se traduce prin volumul de gaz ce va putea fi transferat într-un minut de la nivelul plămânului la țesuturile periferice prin intermediul circulației sistemice, în condițiile creșterii cu 1 mmHg a presiunii parțiale între sângele venos amestecat și sângele capilar terminal.

Proprietățile fizico-chimice ale gazelor respiratorii. Proprietățile fizico-chimice ale gazelor respiratorii influențează comportamentul lor la nivelul barierei alveolo-capilare. În cazul unui gaz (sau al unui amestec gazos), separat sau nu printr-o membrană de o fază lichidă, există tendința de egalizare a tensiunilor gazului în ambele compartimente. La temperatură și presiune considerate standard, cantitatea de gaz care poate să fie absorbită de către 1 ml de lichid definește *coeficientul de absorbție* a gazului în lichid. Valoarea acestei constante scade dacă în apă sunt dizolvate și alte substanțe și variația sa este invers proporțională cu variația temperaturii lichidului. Astfel, *coeficientul de solubilitate* este de 0,049 pentru O_2 și 1,71 pentru CO_2 în apă, la 37°C, și devine 0,024 pentru O_2 și 0,51 pentru CO_2 în plasmă, la temperatura de 37°C.

Viteza de difuziune a unui gaz într-un lichid este exprimată prin *coeficientul de difuziune*.

Coeficientul de difuziune poate fi definit prin numărul de cm^3 de gaz care difuzează într-un minut, la o presiune de 1 atm, parcurgând o distanță de 0,001 mm pe o suprafață de 1 cm^2. Valoarea acestui parametru este direct proporțională cu coeficientul de absorbție a gazului și invers proporțională cu rădăcina pătrată a greutății sale moleculare, crește cu 1% pentru fiecare grad de temperatură și prezintă variații pentru diferite țesuturi.

Traseul gazelor respiratorii din alveolă până la hematie implică parcurgerea unor faze lichide, în cursul cărora gazul suportă un proces reversibil de solvire. De aceea, rata de transfer depinde și de coeficientul de solubilitate a gazului în faza lichidă a membranei (coeficient Bunsen).

La temperatura de 37°C și presiunea de 1 atm, solubilitatea în mediul gazos este de 0,0239 ml gaz/ml lichid pentru O_2 și de 0,567 ml gaz/ml

lichid pentru CO_2, rata de difuziune a O_2 fiind deci de 20 de ori mai mică decât a CO_2, iar diferitele circumstanțe patologice o afectează precoce și sever.

8.5.2. TRANSFERUL GAZELOR RESPIRATORII PRIN MEMBRANA ALVEOLO-CAPILARĂ

Diferența de presiune parțială care se menține între sectorul alveolar și cel al capilarelor pulmonare impune transferul permanent de O_2 spre capilarul pulmonar și de CO_2 în sens invers (fig. 258).

8.5.2.1. Transferul oxigenului

Consecința ventilației alveolare este aportul permanent de O_2 la nivelul sectorului de schimb care să înlocuiască pe cel difuzat prin membrană. Datorită prezenței spațiului mort, concentrația și, deci, presiunea sa parțială se mențin tot timpul în limite constante de aproximativ 16 ml%, respectiv 100 mmHg pentru O_2. Difuziunea O_2 este mai mare din aerul alveolar spre sângele din capilarele pulmonare.

Înregistrarea grafică a comportamentului presional al O_2 la nivelul capilarului pulmonar (PaO_2) arată o creștere progresivă a PaO_2 pe tot parcursul traversării capilarului și faptul că saturarea sângelui capilar în O_2 se face într-un timp scurt, la începutul traseului capilarului. Rezultă că diferența de presiune care favorizează difuziunea este maximă numai în momentul contactului inițial sânge/aer și că această diferență de presiune scade imediat. Există, deci, o presiune medie care guvernează difuziunea. Această presiune medie nu reprezintă media aritmetică dintre cele două extremități presionale, ci este o valoare care rezultă

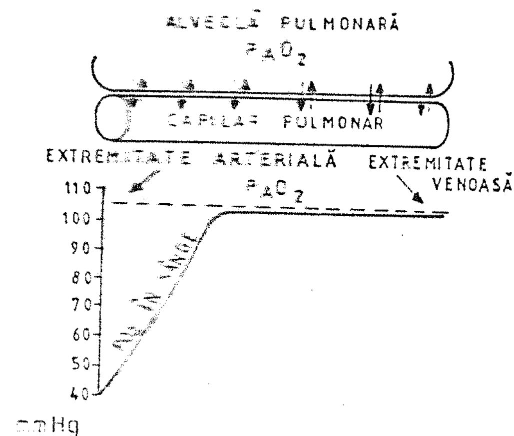


Fig. 258. Absorbția O_2 din capilarele pulmonare pe baza gradientelor de presiune parțială (după Milhorn și Pulley, 1968).

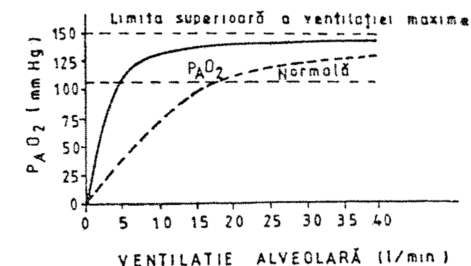


Fig. 259. Efectul ventilației alveolare și al vitezei de difuziune a O_2 spre alveole asupra P_AO_2 (presiunea parțială a O_2 în alveolă).

din integrarea matematică a suprafeței cuprinse între ordonată și curba presională a O_2, egală cu 11 mmHg.

Importanța fiziologică a acestui comportament apare mai ales în cursul efortului, când creșterea frecvenței cardiace și respiratorii scurtează timpul de contact dintre aer și sânge. Realizarea unei oxigenări eficiente este favorizată și de creșterea capacității de difuziune a O_2 de aproape trei ori în timpul exercițiului muscular (până la 65 ml/minut). Aceasta se realizează prin deschiderea unui mare număr de capilare pulmonare, dilatarea tuturor capilarelor și alveolelor, care are ca urmare diminuarea grosimii membranei alveolare.

Concordanța dintre ventilație și perfuzie asigură o eficiență maximă procesului de transfer. Oxigenul este permanent absorbit în sângele capilar pulmonar și pătrunde permanent din aerul atmosferic la nivel alveolar (fig. 259).

Cu cât absorbția de O_2 este mai rapidă, cu atât devine mai scăzută concentrația sa în alveole. Dimpotrivă, cu cât pătrunderea de O_2 proaspăt este mai rapidă la nivelul alveolei, cu atât concentrația sa este mai mare. Ca urmare, concentrația O_2 la nivel alveolar este reglată prin viteza cu care este absorbit la nivelul sângelui (din capilarele pulmonare), dar și de viteza cu care O_2 proaspăt pătrunde în plămân prin procesul de ventilație.

Capacitatea de difuziune a O_2. S-a constatat că la un adult capacitatea de difuziune a O_2 este, în condiții de repaus, de 21 ml/minut. Dacă diferența medie de presiune parțială a O_2 la transferul prin membrana alveolo-capilară este — așa cum s-a arătat anterior — de 11 mmHg la o respirație de repaus, rezultă că într-un minut difuzează prin membrana respiratorie aproximativ 230 ml O_2.

8.5.2.2. Transferul bioxidului de carbon

CO_2 care se formează continuu la nivel celular este adus la nivelul sectorului de schimb gazos alveolar prin circulația pulmonară, fiind eliminat permanent la exterior prin procesul de ventilație. În consecință, presiunea parțială a CO_2 la nivel alveolar (P_ACO_2) este condiționată, pe de o parte, de viteza de eliminare a CO_2 din sânge în alveolă și, pe de

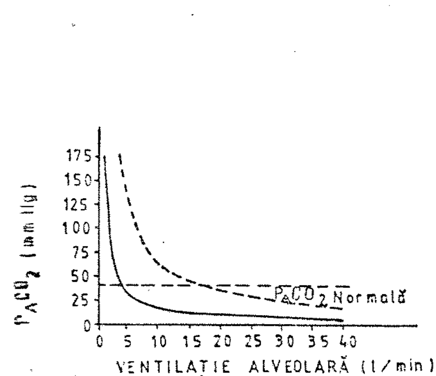


Fig. 260. Efectul ventilației alveolare și al vitezei de difuziune a CO_2 spre alveolă asupra P_ACO_2 (presiunea parțială a CO_2 în alveolă).

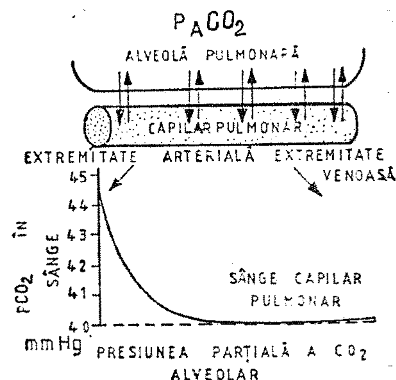


Fig. 261. Trecerea CO_2 din capilare spre alveole pe baza diferențelor de presiune parțială.

altă parte, de viteza cu care acesta este expulzat prin ventilație din alveole spre exterior (fig. 260).

Înregistrarea grafică a comportamentului presiunii CO_2 la nivel alveolar (P_ACO_2) în funcție de viteza de difuziune a CO_2 și de ventilație arată că eliminarea CO_2 în condiții normale este de 200 ml/min, valoare la care, pentru a se menține o P_ACO_2 constantă, este necesară o ventilație de aproximativ 4,2 l/min.

Transferul prin membrană este guvernat de diferența de presiune parțială a gazului în cele două sectoare de schimb și facilitată de solubilitatea și capacitatea sa mare de difuziune (fig. 261).

Sângele din capilarele pulmonare are o presiune parțială a CO_2 (P_vCO_2) de 45—46 mmHg, în timp ce în alveole presiunea sa parțială (P_ACO_2) este de numai 40 mmHg. Diferența de presiune inițială, în primul moment al contactului aer/sânge, este de 5 mmHg.

Deși diferența de presiune parțială este mai mică decât cea care se stabilește inițial în cazul O_2, difuziunea CO_2 se poate realiza eficient prin intervenția celorlalți factori favorizanți (difuziune și solubilitate mare). Astfel, chiar în primele momente ale timpului de tranzit, se ajunge aproape la egalizarea presiunilor în cele două compartimente.

Capacitatea de difuziune a CO_2 este de aproximativ 17 ml/min, deci de 1,23 de ori mai mică comparativ cu a O_2. Rezultă că, în condiții de repaus, membrana alveolo-capilară poate transfera 400—500 ml/min, iar în condițiile unui exercițiu muscular cantitatea poate ajunge până la 1 200—1 300 ml/min. În cazul unor procese patologice care interesează și membrana respiratorie, difuziunea CO_2 este afectată mai târziu comparativ cu a O_2.

8.5.2.3. Difuziunea gazelor inerte

Volumul de gaze inerte transferate depinde de solubilitatea lor și de debitul sanguin. Capacitatea de difuziune membranară a acestor gaze este de 100 până la 2 000 de ori mai mare decât capacitatea lor de transport circulator. Viteza lor de transfer este foarte mare și echilibrarea presiunilor de la nivel capilar și alveolar se face foarte rapid, favorizată fiind de suprafața mare și grosimea redusă a membranei alveolo-capilare, dar și datorită volumului de sânge mic din capilarele pulmonare.

Când un volum mic de sânge ajunge la capilare, gazele inerte alveolare îl saturează aproape instantaneu și difuziunea continuă în acest volum de sânge pe tot parcursul capilarului.

Difuziunea se reia, la intrarea în rețea, în momentul când sângele saturat este înlocuit cu sânge arterial pulmonar. Debitul de gaz transferat spre țesuturi este, deci, limitat prin viteza de reîmprospătare a sângelui, adică prin debitul capilar. Din acest motiv, gazele solubile, acetilena și N_2O sunt utilizate pentru măsurarea debitului cardiac. Principiul metodei constă în măsurarea cantității de gaze inerte solubile dispărute din alveole după 10—15 s de apnee.

Capacitatea de difuziune a gazelor inerte este foarte mare, volumul transferat depinzând de solubilitatea gazului și de debitul sanguin în sectorul de schimb și având un caracter exponențial (fig. 262).

Volumul de gaz (V) care părăsește alveola într-un anumit interval de timp (dt) este egal cu volumul adus prin circulația capilară pulmonară în același interval de timp:

$$V=(DM/60)\cdot(P_A-P_c)\cdot dt$$

unde P_A-P_c este diferența arteriolo-capilară, iar DM/60 exprimă difuziunea membranară în unitatea de timp.

S-a constatat că azotul (N), deși este inert din punct de vedere respirator, totuși, o cantitate constantă de 0,83 vol% este absorbită și dizolvată în plasmă. În organism, această cantitate nu este însă produsă și nici folosită. În aerul alveolar și expirat procentul acestui gaz este mai mare decât aerul inspirat. Creșterea nu este reală, ea datorându-se scăderii volumului total al gazelor respiratorii; cantitatea de O_2 absorbită este mai mare decât cantitatea de CO_2 eliminată (coeficient respirator 0,8).

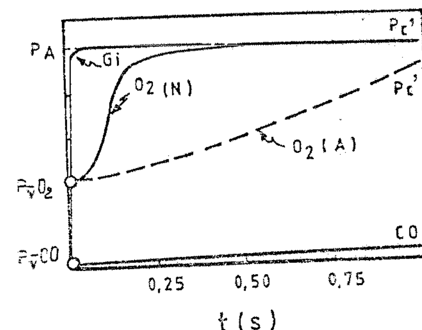


Fig. 262. Cinetica transferului pulmonar al gazelor inerte. G_i, echilibrarea instantanee a gazelor inerte. P_A, presiunea parțială la nivel alveolar. P_c, presiunea parțială atinsă la nivelul capilarelor pulmonare după transferul prin membrana capilară. O_2(N), curba de echilibrare a O_2 care se obține la plămânul normal în 0,3 s. O_2(A), curba de echilibrare a O_2 în caz de hipoxie alveolară. $P_{\bar{v}}CO$, presiunea parțială a O_2 în capilarele arteriale pulmonare. $P_{\bar{v}}O_2$, presiunea parțială a CO în sângele venos capilar.

8.5.2.4. Transferul apei și al diferitelor soluții prin membrana alveolo-capilară

Prin studii morfometrice și cinetice ale diluției de trasori în diferite spații de distribuție, s-a arătat că volumul sectoarelor vasculare interstițiale și celulare în plămân nu sunt diferite de cele din restul organismului.

Plămânul normal conține 80% apă și 20% reziduu uscat. În cursul edemului pulmonar, proporția de apă poate să atingă 85—90%. După exsanguinare, celulele pulmonare ocupă 60% din volum, iar interstițiul 40%.

Țesutul parenchimatos alveolizat și irigat prin arterele pulmonare reprezintă 80% din volumul pulmonar și 20% corespunde septurilor fibroase și pereților bronșici, irigați prin arterele bronșice. În țesutul interstițial, apa liberă este puțin mobilă, fiind localizată în cavitățile gelului care constituie substanța fundamentală.

Presiunea lichidului interstițial, ușor negativă în țesuturile periferice, este net negativă la nivelul plămânului.

Măsurătorile directe, cu ajutorul unor capsule incorporate, arată valori de (—5) — —20) cmH_2O, cu tendință la creștere spre baza plămânului. Presiunea coloidosmotică exercitată de către macromoleculele din interstițiu și procentajul apei libere din acest sector nu au putut fi determinate cu precizie. De asemenea, nu se cunoaște cu certitudine concentrația proteinelor în interstițiu; fiind echivalată cu valoarea acestora din limfa pulmonară, este de aproximativ 2/3 din concentrația proteinelor plasmatice. Se poate, deci, aprecia presiunea coloidosmotică interstițială între 5—15 cmH_2O.

Mișcările apei și soluțiilor se face prin două mecanisme diferite:

1) convecția — transportul de masă, activ, orientat și rapid, de-a lungul unui gradient de presiune, a cărui valoare este egală cu pătratul suprafeței de schimb;

2) difuziunea — transport pasiv, lent, legat de agitația termică moleculară, orientat în lungul unui gradient de concentrație și proporțional cu suprafața de schimb.

Forțele implicate în aceste procese de transfer sunt:

— diferențele de presiune hidrostatică, care creează debite convective de apă și de soluții și

— diferențele de concentrații, care creează gradiente de presiune osmotică și antrenează simultan un debit difuzional lent de soluții și un debit convectiv rapid de solvenți în direcții opuse celor precedente. Se pare că:

a) nu există diferențe între presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică. Astfel, debitele de lichid create prin gradiente de presiune osmotică sunt, ca și debitele create prin gradiente de presiune hidrostatică, debite convective, și nu difuzionale (fig. 263).

Prin analogie dintre cinetica moleculară a gazelor și soluțiilor, se sugerează că moleculele din soluții bombardează suprafețele sau membranele, creând o presiune pozitivă soluției și o presiune negativă solventului, care atrage hidrodinamica fluidului situat de cealaltă parte a membranelor;

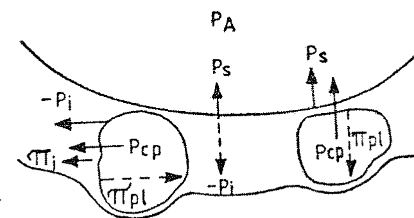


Fig. 263. Presiunile care influențează transferul de fluide între capilare, interstițiu și alveole. P, presiune hidrostatică. π, presiune coloidosmotică. A, alveolă. pl, plasmă. cp, capilar. i, interstițiu. Ps, presiune dezvoltată de către forțele de suprafață ale filmului endoalveolar.

b) legea Van t'Hoff, referitoare la concentrațiile și presiunea osmotică în soluțiile micromoleculare diluate, nu se aplică pentru soluții macromoleculare, cum sunt plasma și lichidul interstițial, deoarece, în soluțiile macromoleculare relativ concentrate, presiunea coloidosmotică depinde mai mult de concentrația masică decât de concentrația moleculară.

Acest comportament particular al macromoleculelor se întâlnește în cazul când acestea nu formează soluții adevărate, ci se comportă mai curând ca geluri hidratate în prezența apei, reducând proporția apei libere și concentrând solviții. Astfel, 1 g de albumină este capabil să fixeze 1/3 g apă, iar dispersiile coloidale sunt capabile să atragă apa soluțiilor electrolitice cu concentrație moleculară de sute de ori mai mare decât ele.

Macromoleculele sunt, de asemenea, capabile să dizolve ioni în soluții și să coboare presiunea osmotică dezvoltată efectiv de o soluție electrolitică. Din aceste considerente, este dificil să se calculeze fără risc de eroare presiunea coloidosmotică exercitată de către plasmă;

c) valorile presiunii coloidosmotice obținute prin măsurători directe se raportează la presiunea exercitată asupra unei membrane semipermeabile ideale, permeabilă la apă și impermeabilă la soluții, fără a le lăsa să treacă.

Membranele biologice nu sunt membrane semipermeabile perfecte, întrucât ele lasă să treacă o parte din macromolecule, cu greutate moleculară mică.

Diferențele de presiune hidrostatică și de concentrație, de o parte și de alta a peretelui capilarului pulmonar, stau la originea a două fenomene diferite de transfer:

- filtrarea — proces de transfer convectiv net de lichid și soluții, puțin important;
- difuziunea — proces de schimb bidirecțional de apă și soluții.

Filtrarea transcapilară. La starea de echilibru, fluxul net de apă și de solviți care traversează peretele vaselor pulmonare prin filtrare este minim (mai mic de 0,1% din debitul plasmatic pulmonar și câteva mg de proteine pe minut).

Apa și proteinele filtrate la capătul arterial al vaselor alveolare sunt reluate, în parte, la nivelul capătului venos și, în parte, de limfatice, al căror debit foarte scăzut este de ordinul 0,5 l/zi.

În timpul edemului pulmonar, prin supraîncărcare lichidiană sau din cardiopatiile stângi, debitul limfatic poate, pentru o scurtă perioadă de timp, să crească de 5—10 ori fără să limiteze formarea edemului.

Edemul pulmonar este o acumulare de lichid de origine plasmatică în plămân, la nivelul interstițiului sau în alveole.

Circumstanțele patogenetice le deosebesc în edeme lezionale și hemodinamice.

Edemele lezionale se datoresc distrugerii peretelui alveolo-capilar, cel mai frecvent de cauză virală sau toxică. În aceste situații are loc o trecere directă spre alveole a plasmei bogate în proteine, în special în fibrină, fără variații ale presiunii capilare.

Edemele hemodinamice se produc prin exagerarea proceselor fiziologice normale de filtrare a plasmei. Ele pot să apară prin:

a) creșterea presiunii hidrostatice capilare; ultrastructura membranei alveolo-capilare nu este modificată, diametrul joncțiunilor intercelulare rămâne neschimbat, iar lichidul de edem filtrat este sărac în proteine și nu conține fibrină;

b) scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei și

c) prin scăderea presiunii lichidului interstițial (de exemplu, după evacuarea rapidă a revărsatelor pleurale).

Procesul de filtrare spre alveole este limitat atât de dimensiunile reduse ale joncțiunilor dintre celulele epiteliale, cât și de echilibrul presional dintre alveole, interstițiu și capilare.

Lichidul filtrat invadează alveolele doar atunci când presiunea capilară crește peste 25—30 mmHg și când posibilitățile de drenaj limfatic mediastinal sunt depășite. Totodată, are loc și o colabare a alveolelor, deoarece, prin comprimarea surfactantului, raza de curbură a interfeței aer/lichid scade și se accentuează depresiunea realizată prin forțele de suprafață.

Proporțional cu acumulările de lichid crește și greutatea plămânului. Astfel, edemul din stadiul inițial sporește greutatea organului cu 5—8%, pentru ca, la momentul apariției invaziei alveolare, greutatea să crească cu 35%, iar acumularea de lichid în regiunile bazale să fie urmată de creșteri cu 60%.

Transferul de lichid în plămân poate fi apreciat prin măsurarea spațiului de difuziune al apei extravasculare (SDAE) printr-o dublă diluție de trasori.

Principiul metodei constă în injectarea la intrarea în circulația pulmonară a unui trasor vascular legat de o proteină sau de hematii și al unui trasor care poate difuza foarte rapid în spațiul de distribuție al apei (de exemplu, ^{125}I=iodantipirină), urmată de compararea cu un eșantion de sânge arterial periferic. Analiza curbelor de concentrație a trasorilor în funcție de timp, în sângele arterial, permite calcularea debitului cardiac și a timpului mediu de tranzit al celor doi trasori. Timpul mediu de tranzit este direct proporțional cu volumele în care se găsesc distribuiți trasorii.

Schimburi prin difuziune. În condițiile obișnuite, transferul de apă și soluții prin filtrare este redus; un loc mai important îl ocupă în economia plămânului schimburile bidirecționale, prin difuziune, între sectoarele intra- și extravascular. Schimburile dinspre alveolă spre capilare

sunt mai puțin importante în condiții normale, ele se manifestă evident când alveolele sunt pline cu lichid de transudat sau, în toxicologie și farmacologie, pentru aprecierea permeabilității epiteliului alveolar la diferite molecule.

Permeabilitatea membranei pentru diferite soluții micromoleculare este de 10—100 de ori mai mică față de cea a endoteliului vascular, deci rezistență la procesul de transfer opun epiteliul alveolar (90%) și mai puțin endoteliul (10%).

La nivelul epiteliului alveolar este posibilă totuși absorbția rapidă a unui mare număr de micromolecule (uree, manitol, sucroză), precum și antibiotice. Comparativ cu epiteliul tubului digestiv, cel de la nivel alveolar are o viteză de absorbție de 10—20 de ori mai mare.

Transferul de ioni prin membrana alveolo-capilară se realizează atât prin mecanisme pasive, cât și active.

Aprecierile asupra transportului pasiv al ionilor sunt contradictorii. Se pare că acesta s-ar produce prin difuziune, la nivelul joncțiunilor celulare, asemănător cu transferul de la nivelul muscular.

Pentru transportul activ s-au efectuat studii pe plămânul de broască, urmărind fluxul unidirecțional prin tehnică de scurtcircuit. Deși există un flux unidirecțional de Na^+, K^+, Ca^{2+}, HCO_3^-, SO_4^{2-} și apă, există o mișcare a Cl^- și a halogenilor către alveole, ceea ce sugerează o secreție activă, precum și existența unei pompe de Cl^- în celulele alveolare.

Transferul de macromolecule dinspre alveole spre sânge sau limfă se face lent, tot prin vezicule de pinocitoză. Procesul se desfășoară mai rapid pentru proteinele naturale, albumină, tiroxină sau imunoglobuline, comparativ cu cele sintetice.

8.6. TRANSPORTUL SANGUIN AL GAZELOR RESPIRATORII

Pentru asigurarea proceselor de oxido-reducere celulară și menținerea echilibrului acido-bazic, circulația sanguină asigură transportul celor două gaze respiratorii.

Desfășurarea la parametri eficienți a reacțiilor de oxido-reducere necesită un aport, la nivel tisular, de 1—3 l O_2/min, din care se consumă 25—80% (coeficient de extracție a O_2 la nivel tisular).

CO_2 rezultat din reacțiile metabolice, eliberat în cantitate de aproximativ 200 ml CO_2/min (coeficient respirator 0,8), necesită o eliminare promptă, pentru menținerea echilibrului acido-bazic al organismului.

Transportul sanguin, în sensuri diferite, al celor două gaze respiratorii reclamă o serie de condiții, satisfăcute de organismul în regim normal de funcționare. Astfel, este necesară fixarea la nivelul capilarelor pulmonare a unei cantități mari de O_2 alveolar, acest fapt fiind posibil numai printr-o combinare chimică rapidă cu un transportor. Legătura cu transportorul trebuie să îngăduie o reversibilitate rapidă a reacției, pentru ca la nivel tisular să permită eliberarea ușoară a O_2. Economia

organismului justifică alegerea aceluiaşi transportor care la nivel tisular va capta CO_2 produs, realizându-se un transport cuplat şi interdependent al celor două gaze, eliberarea unuia favorizând legarea celuilalt (efecte Bohr şi Haldane).

Datorită proprietăţilor fizico-chimice, hemoglobina constituie transportorul ideal (vezi fenomenul Hamburger direct şi indirect).

8.6.1. TRANSPORTUL SANGUIN AL OXIGENULUI

Oxigenul din sânge se găseşte dizolvat şi combinat cu Hb, ambele forme fiind dependente de presiunea parţială a O_2 din sângele arterial (PaO_2), care are valori puţin mai scăzute faţă de cea din aerul alveolar (P_AO_2), cu care în mod normal se echilibrează aproape perfect la subiecţii tineri.

PaO_2 scade odată cu vârsta; astfel, la 20—40 de ani valorile sunt de aproximativ 92 mmHg, la 40—60 de ani de 84 mmHg, pentru ca după 70 de ani aceste valori să nu depăşească 76 mmHg.

Dependenţa valorilor PaO_2 în funcţie de P_AO_2 se poate constata prin modificarea concentraţiei O_2 în aerul inspirat, urmată de măsurători ale P_AO_2.

Astfel, dacă se inspiră O_2 pur la presiunea de 1 atm în sângele arterial, PaO_2 va fi:

$$760-(PH_2O+PCO_2)=760-(47+40)=673$$

Limita inferioară a valorii va fi însă, datorită imperfecţiunii plămânului, de 560 mmHg.

Valorile PaO_2 sunt strict dependente de ventilaţie, ele putând fi interpretate numai în corelaţie cu $PaCO_2$. Astfel, PaO_2 normală asociată cu hipocapnie (consecutivă unei hiperventilaţii) are semnificaţia unei hipoxemii.

În sângele venos, presiunea parţială a O_2 (PvO_2) variază în funcţie de organ şi de intensitatea metabolismului, fiind egală cu presiunea O_2 din ţesutul interstiţial.

În artera pulmonară, PvO_2 (din sângele venos amestecat) este în repaus de 40 mmHg, cu valori mai scăzute în timpul efortului muscular.

8.6.1.1. Forma solubilă a O_2

Cantitativ, forma solvită a O_2 din sânge este aproape neglijabilă şi depinde de PO_2 printr-o relaţie de liniaritate.

Sângele arterial conţine numai 0,3 ml O_2 la 100 ml sânge, în condiţiile unei presiuni parţiale de 100 mmHg (coeficient de solubilitate alfa).

Cantitatea de O_2 dizolvată poate să ajungă la 2 ml O_2/100 ml sânge, dacă se respiră O_2 pur, şi chiar 4—6 ml. în atmosferă hiperbară de O_2. În aceste condiţii, scăderea cantităţii de Hb ar putea fi suplinită, dar pentru un foarte scurt timp, datorită efectelor toxice pe care le dezvoltă presiunile crescute ale O_2. Astfel, în condiţiile unei atmosfere prea bogate în O_2, există două riscuri: de autooxidare exotermică a moleculelor organice şi de formare de radicali liberi, pentru care organismul dezvoltă mecanisme de apărare.

Autooxidarea este un fenomen care, în condiţii obişnuite, este limitat de prezenţa unor sisteme reducătoare la nivel celular, dar se amplifică mult atunci când concentraţia de O_2 creşte.

Toxicitatea O_2 rezultă mai ales din capacitatea sa de a forma radicali liberi (ai unor grupe de atomi care au unul sau mai mulţi electroni liberi şi care schimbă proprietăţile fizice şi chimice ale moleculelor, transformându-le în elemente instabile, cu reactivitate foarte mare).

Radicalii liberi sunt intermediari care apar normal în cursul a numeroase reacţii biochimice, dar, în condiţiile atmosferei bogate în O_2, concentraţia lor creşte considerabil. Toate moleculele biologice pot da naştere la radicali liberi, dar apa îi formează în mod special ($H_2O \rightarrow H^{\cdot}$, $OH^{\cdot}$). Radicalii liberi derivaţi din apă reacţionează imediat fie între ei (formând H_2O_2), fie cu O_2 (formând radicalul $HO_2^{\cdot}$). O_2 poate să se prezinte sub formă de superoxid de $O_2^{\cdot-}$. Sub această formă, el poate să reacţioneze cu radicali liberi inofensivi, cum este $H^{\cdot}$ şi să formeze H_2O_2, dar în special $HO_2^{\cdot}$ sau $O_2^{\cdot-}$, care sunt mult mai toxici, sau să producă peroxidarea radicalilor organici liberi (fig. 264).

Toxicitatea superoxidului este mult atenuată prin reducerea la H_2O_2 cu ajutorul unei enzime numite superoxid dismutază. După una sau

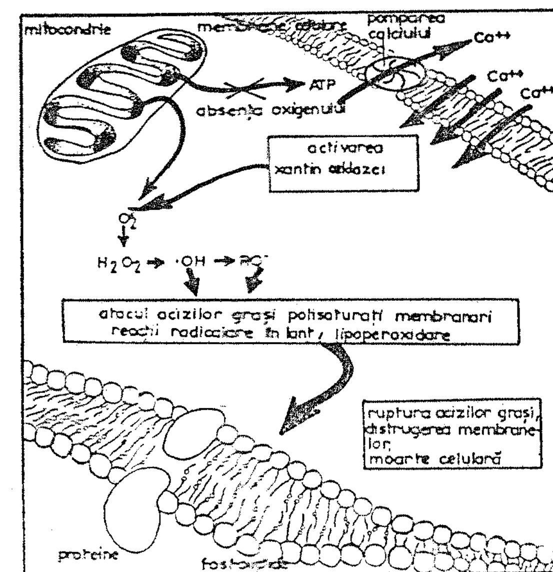


Fig. 264. Efectele radicalilor liberi asupra membranei celulare.

mai multe reacții secundare, radicalii liberi produc molecule stabile, dar cu deviații metabolice, cum ar fi, de exemplu, inactivarea unor proteine enzimatice sau leziuni mutagene ale ADN.

Organismele vii, puse permanent în fața oxidărilor spontane și formării de radicali liberi, și-au dezvoltat o serie de mecanisme defensive, cu perfecționare continuă în cursul evoluției onto- și filogenetice.

8.6.1.2. Forma combinată a O_2

În condiții fiziologice, cantitatea de O_2 transportată sub formă de combinație cu Hb este de aproximativ 70 de ori mai mare decât forma dizolvată fizic în plasmă.

Hemoglobina este o hemoproteină cu funcție de transportor. Este o enzimă alosterică cu greutate moleculară de 64 500. Prezintă numeroase situsuri receptoare specifice, care pot să fixeze reversibil, în funcție de concentrația în mediu, diferiți liganzi, care sunt, în același timp, și efectori alosterici ce interacționează unii cu alții. Fiecare din acești efectori (O_2, CO_2, H^+, ATP) este capabil să modifice conformația proteinei și, în consecință, să-i schimbe afinitatea pentru alți liganzi, în special pentru O_2 și CO_2.

Hemoglobina este formată din patru catene polipeptidice, dintre care două lanțuri alfa și două lanțuri beta, conținând 141 și, respectiv, 146 de aminoacizi, purtând fiecare câte un atom de Fe în centrul unui nucleu porfirinic. Extremitățile N-terminale ale celor patru lanțuri sunt reprezentate de valină, iar extremitățile C-terminale de arginină, pentru lanțurile alfa, și de histidină, pentru lanțurile beta. Acidul aminat care precedă extremitatea C-terminală este o tirozină, numită și „butonul de presiune", care joacă un rol fundamental în funcționarea moleculei.

Structura secundară a lanțurilor presupune existența a opt segmente helicoidale formate din 7 și 21 de aminoacizi, notate cu litere de la A la H (fig. 265), și din segmente fără structură helicoidală, notate cu NA și GH.

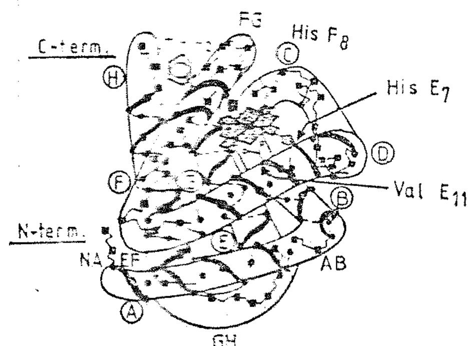


Fig. 265. Lanțul β al hemoglobinei.

Structura terțiară a moleculei este caracterizată prin încolăcirea lanțurilor într-o configurație specifică, cu radicali ionizați către exterior și radicali apolari spre interiorul lanțului. Unele replieri determină cavități sau pungi hidrofobe, din care una, cuprinsă între helixurile F, G și H, adăpostește tirozina („butonul de presiune"), iar alta, formată de helixurile E, F, C, adăpostește hemul fixat de atomii de globină prin legături Van der Waals.

Poziția atomului de Fe în raport cu planul hemului are implicații funcționale deosebite. În forma redusă (neoxigenată), Fe prezintă cinci legături covalente sau coordinative, cu patru atomi de N din nucleul tetrapirolic, și o legătură covalentă, cu N din nucleul imidazol al histidinei F_8. În această formă (pentacoordonată), spinul electronic este crescut, iar diametrul atomului de Fe (0,436 nm) este mai mare decât diametrul spațiului central al nucleului tetrapirolic, care este de 0,402 nm. Rezultă că atomul de fier se plasează pasiv în spatele planului hemului, la o distanță de 0,083 nm.

Într-o poziție opusă legăturii cu histidina F_8 se găsesc His E_7 și Val E_{11}. Acestea joacă un rol important în limitarea accesului spre cavitățile hemului; prin reducerea volumului cavității respective se explică reversibilitatea legăturii Fe-oxigen. Ca dovadă a acestui fapt, s-a demonstrat că porfirinele izolate fixează O_2 ireversibil, prin formarea de complexe oxigenate stabile, în punte, între doi atomi de fier. Atunci când ligandul (O_2 sau CO) se fixează pe a 6-a valență a Fe, atomul devine hexacoordonat, formă în care spinul său electronic coboară, diametrul scade, iar atomul se poate plasa în planul nucleului tetrapirolic.

Structura cuaternară se caracterizează prin zone de acroșare între cele patru lanțuri.

Legăturile stabilite între alfa$_1$ și beta$_2$, pe de o parte, și alfa$_2$ și beta$_1$, pe de altă parte, sunt mobile și intervin în schimbările conformației moleculare. Compoziția lor în acizi aminați este specifică și fixă pentru o anumită specie: orice variație a unui acid aminat printr-un proces mutagen duce la alterări funcționale.

Dimpotrivă, legăturile între lanțurile alfa$_1$/beta$_1$ și alfa$_2$/beta$_2$ sunt fixe. Acizii aminați din aceste zone sunt variabili la diferite tipuri de hemoglobină, iar eventualele mutații au efecte mai puțin importante privind funcționarea moleculei.

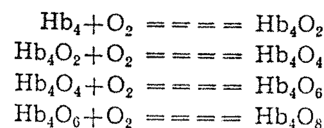
Molecula de hemoglobină poate exista sub două forme în echilibru una cu alta, și anume: forma redusă (R) și forma oxigenată (O); proporția dintre cele două forme depinde de concentrația liganzilor în mediu.

În molecula de hemoglobină funcțională, Fe este menținut în stare feroasă, singura capabilă să fixeze labil O_2. Acest fapt este posibil datorită energiei furnizate prin ciclul pentozic, catalizat prin G6-P dehidrogenază și methemoglobin reductază prin intermediul NADP. Deficitul congenital de methemoglobin reductază face incapabilă hemoglobina să-și exercite funcția de transportor de O_2.

Hemoglobina satisface toate cerințele unei fixări și cedări prompte și ale unui transport economic.

Gazul respirator este fixat cu ușurință (reacție de oxigenare) și cedat la fel de ușor atunci când presiunea sa parțială este mai scăzută în mediul înconjurător. Reacția se desfășoară rapid (mai puțin de 0,1 s) și nu necesită prezența unor sisteme enzimatice.

Fixarea şi eliberarea de O_2 pe molecula de Hb nu se face simultan pentru toţi cei patru atomi de fier ai moleculei, ci succesiv, putând fi astfel reprezentată:



$$Hb_4+O_2 ==== Hb_4O_2$$
$$Hb_4O_2+O_2 ==== Hb_4O_4$$
$$Hb_4O_4+O_2 ==== Hb_4O_6$$
$$Hb_4O_6+O_2 ==== Hb_4O_8$$

Combinarea O_2 cu primul hem creşte afinitatea celui de-al doilea pentru O_2 ş.a.m.d., astfel încât al patrulea hem are o afinitate de 125 de ori mai mare comparativ cu primul. Saturaţia în O_2 se face gradat, mai întâi combinându-se cu O_2 primul hem de la toate moleculele de Hb, apoi complet hemul al doilea ş.a.m.d. Hemoglobina combinată cu O_2 poartă denumirea de oxihemoglobină, iar Hb care a cedat O_2 devine Hb redusă.

Concentraţia sanguină a hemoglobinei variază între 13—16 g/dl. S-a constatat că 1 mol Hb poate să fixeze de 4 ori mai mult O_2 molar (1 mol O_2=22,4 l), reprezentând puterea de oxigenare a Hb (PO):

$$PO=\frac{4\times 22{,}4\ l}{64\ 500}=1{,}39\ ml\ O_2$$

La fumători, cantitatea fixată variază în jur de 1,20—1,25 ml O_2, deoarece o parte din atomii de Fe sunt legaţi cu oxidul de carbon. Poluarea urbană zilnică cu oxid de carbon scade capacitatea de fixare a Hb în O_2, chiar şi la nefumători, până la 1,30 ml O_2, valoarea de 1,39 fiind considerată ideală (teoretică).

Capacitatea de oxigenare (C.O.) reprezintă volumul maxim de O_2 (STPD) care se poate combina cu Hb; ea depinde, pe de o parte, de cantitatea de Hb aptă din punct de vedere chimic să fixeze O_2 şi, pe de altă parte, de o serie de factori care pot influenţa afinitatea Hb pentru O_2.

Dacă se consideră valoarea medie a cantităţii de Hb din sânge de 15 g, atunci:

$$C.O.=15\times PO\ (1{,}39)=20{,}85$$

Variaţii se admit atât datorită variaţiilor cantităţii de Hb (anemie), cât şi PO (formare de methemoglobină sau de HbCO), fiind cuprinse, după diverşi autori, între 20,1—20,8.

Raportul care se stabileşte între cantitatea de O_2 combinată cu Hb şi capacitatea de oxigenare (C.O.) defineşte *saturaţia în oxigen*, care este de 95—97% în sângele arterial şi 75% în sângele venos.

Dacă se consideră C.O. de aproximativ 20 ml O_2 pentru un sânge cu saturaţie 100%, atunci în sângele cu saturaţie de 97% cantitatea de O_2 va fi de aproximativ 19,8 ml O_2/100 ml sânge, din care 19,5 legat de Hb şi 0,3 dizolvat fizic în plasmă. Pentru sângele venos, cantitatea de O_2 va fi de aproximativ 15,2 ml la 100 ml sânge, diferenţa de 4,6 ml O_2 reprezentând *diferenţa arterio-venoasă* (DAV=4—5 ml).

Valorile sunt dependente atât de debitul cardiac, cât şi de metabolism, putându-se ajunge până la 15—16 ml în timpul efortului muscular.

Ţesuturile beneficiază de o anumită cantitate de oxigen în unitatea de timp, pe care o putem denumi *debit sanguin de O_2* sau *transport arterial de O_2* ($\dot{V}aO_2$) şi care este variabilă în funcţie de vascularizaţia teritoriului şi cantitatea de O_2 din sângele care îl irigă. Mărimea acestui parametru rezultă din produsul dintre debitul cardiac şi concentraţia oxigenului (O_2) în sângele arterial şi este de aproximativ 1 200 ml/min în repaus

$$\dot{V}aO_2=\dot{Q}\cdot CaO_2$$

în care $\dot{Q}$=debitul cardiac şi CaO_2=concentraţia O_2 în sângele arterial.

La nivelul ţesuturilor nu se consumă întreaga cantitate de O_2 adusă prin sângele arterial. Cantitatea de O_2 care nu a fost consumată la nivel tisular şi care se reîntoarce pe calea circulaţiei venoase la inima dreaptă constituie *debitul venos de O_2* ($\dot{V}vO_2$). Valoarea sa este de aproximativ 1 000 ml/min. $\dot{V}vO_2=Q\cdot CvO_2$ (unde CvO_2 este concentraţia oxigenului în sângele venos).

Diferenţa care se stabileşte între debitul de O_2 arterial şi venos reprezintă consumul de O_2 al ţesuturilor.

$$\dot{V}O_2=\dot{V}aO_2—\dot{V}vO_2=\dot{Q}(CaO_2—CvO_2)\ \text{sau}$$

$$\dot{V}O_2=Q\cdot DAV\ \text{(ecuaţia Fick)}$$

în care $\dot{V}aO_2$=debitul arterial în O_2; $\dot{V}vO_2$=debitul venos în O_2.

Afinitatea Hb pentru O_2. Curba de disociere a Hb (CDO). Relaţia dintre PO_2 şi cantitatea de O_2 dizolvată se înscrie grafic sub forma unei drepte, arătând astfel fenomenul simplu, de dizolvare a gazului. Relaţia între PO_2 şi O_2 combinat se înscrie ca o curbă sigmoidă, denumită curbă de disociere a Hb (Barcroft). Afinitatea Hb pentru O_2 este redusă la valori mici ale PO_2 şi creşte pe măsură ce aceasta se saturează, P_{50} exprimând PO_2 în momentul în care saturaţia este de 50%. La om, această presiune este de 26,5 mmHg pentru HbA şi de 16 pentru Hb fetală.

Forma curbei de disociere ilustrează capacitatea Hb de a-şi îndeplini rolul de transportor în funcţie de nevoile metabolice şi în special posibilitatea sa de a fixa maximum de O_2 la nivelul membranei alveolo-capilare şi de care se debarasează în momentul contactului cu celula beneficiară (fig. 266).

Afinitatea Hb pentru oxigen este exprimată prin coeficientul de solubilitate aparentă sau de afinitate (β), care arată volumul de O_2 fixat pe 1 ml de sânge şi pe mmHg PO_2, în condiţiile unei concentraţii normale de Hb. Acest coeficient include şi combinaţiile chimice din sânge ale oxigenului.

Valorile consumului de O_2 la nivel tisular variază în repaus (240 ml/min), faţă de condiţiile de efort (5 l/min).

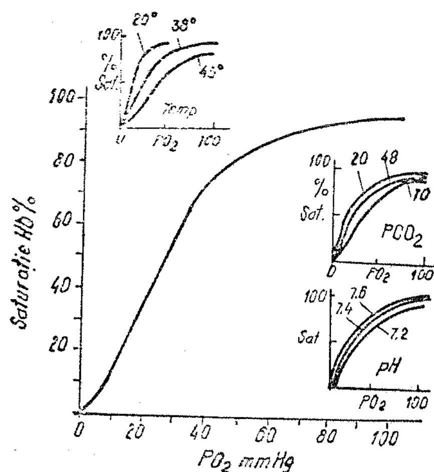


Fig. 266. Curba de disociere a hemoglobinei.

Pentru un anumit nivel metabolic, deci pentru $\dot{V}O_2$ constant, debitul cardiac și DAV sunt parametri care variază în sens invers, după o curbă hiperbolică. Astfel, în cazul unei scăderi a debitului cardiac (șoc, insuficiență cardiacă), DAV crește foarte mult, putând atinge valori de 6—12 ml. Dimpotrivă, în timpul efortului muscular, nevoia de O_2 este acoperită atât prin creșterea debitului cardiac, cât și a DAV, precum și printr-o creștere a ventilației cu până la 20 de ori valoarea normală.

Efectul pH-ului eritrocitar asupra curbei de disociere a hemoglobinei. Molecula de Hb poate să fixeze sau să elibereze, în afară de O_2, CO_2, NO, și alți liganzi, cum ar fi: CO, H^+ și fosfații anorganici. Fixarea se poate face pe situsuri specifice sau competitiv pe situsuri comune. Fiecare ligand se comportă ca un efector alosteric, contribuind la stabilizarea formei *dezoxi* a moleculei de Hb, reducând afinitatea ei fie pentru O_2, fie pentru alți liganzi.

Interacțiunea dintre ionii de O_2 și H^+ la nivelul moleculei de Hb este cunoscută sub denumirea de efect Bohr.

Fixarea succesivă a moleculelor de O_2 la nivelul fiecărui lanț din molecula de Hb favorizează accesul unor noi molecule de O_2, crescând afinitatea pentru acest ligand.

Rezultă că O_2 este efector alosteric al propriei sale fixări.

Inițial are loc o deplasare a atomului de Fe cu 0,083 nm. Acesta, prin fixarea unei molecule de O_2, își scade diametrul cu 0,033 nm. O_2 se plasează în planul moleculei de hem, antrenând cu el His F_8 la care se găsește conectat helixul F. Helixul F se va deplasa astfel, datorită legăturii rigide pe care o are cu His F_8, spre centrul lanțului. Se produce o mișcare de levier, care amplifică deplasarea, producându-se rotirea segmentului FG și îngustarea cavității tirozină — buton de presiune (fig. 267) care este expulzată, antrenând cu ea extremitatea C-terminală. Se produce ruperea punților saline între lanțurile alfa și eliberarea protonilor de H^+, numiți și protoni Bohr. Același mecanism are loc și la nivelul lanțurilor 2 alfa.

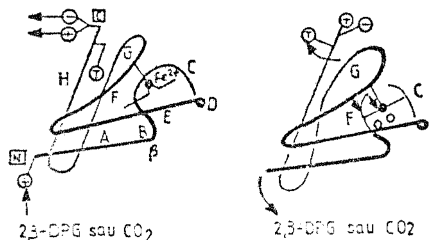


Fig. 267. Legarea atomului de O_2 la atomul de Fe din molecula de hemoglobină (vezi textul).

Din acest moment sunt distruse punțile între lanțurile alfa. Lanțurile alfa$_1$ și alfa$_2$ se îndepărtează cu aproximativ 0,1 nm și se rup legăturile între α și β, fără formarea de protoni Bohr.

Lanțurile α se vor apropia cu 0,65 nm, vor închide cavitatea centrală și va urma expulzarea 2,3-DPG. În acest fel, molecula de Hb trece de la forma dezoxi la forma oxigenată (mecanismul modificării alosterice).

Conceput astfel, efectul Bohr poate fi definit sub două aspecte:

a) efectul Bohr constă în eliberarea H^+ în timpul reacției de oxigenare a hemoglobinei. El se produce în cazul fixării O_2, CO sau NO pe Fe, dar și în cazul formării de methemoglobină prin oxidare. Invers, hemoglobina în forma dezoxi captează H^+ atunci când are loc eliberarea de O_2 și constituie un tampon mai bun ca HbO_2;

b) efectul Bohr poate fi definit și ca schimbare a afinității hemoglobinei pentru O_2 în timpul variațiilor de pH ale mediului. Acidoza crește P_{50} prin consolidarea punților saline, cu stabilizarea formei dezoxi și deviere spre dreapta a curbei de disociere; alcaloza are efecte inverse. P_{50} exprimă convențional afinitatea Hb pentru O_2, și anume PO_2, la care cantitatea de Hb aptă pentru a se combina cu O_2 este semisaturată în condiții de temperatură (37°C) și pH (7,40).

Rolul fiziologic al efectului Bohr este dublu: favorizează eliberarea O_2, care are o presiune parțială crescută, datorită acumulării de metaboliți celulari acizi (CO_3H_2, acid lactic) și, în același timp, tamponează H^+ produși prin metabolism celular.

Influența temperaturii. Temperatura modifică P_{50} prin modificări ale activității ionice, dar și prin influența asupra pH: $\Delta pH = a \cdot T°C$, unde $a = 0{,}0147$ (coeficientul Rosenthal).

P_{50} variază astfel de la 26 la 32 mmHg, între 37 și 41°C. În cursul hipotermiei provocate, din contră, eliberarea de O_2 la nivelul țesuturilor poate fi scăzută (devierea spre dreapta a curbei de disociere a Hb în fig. 268).

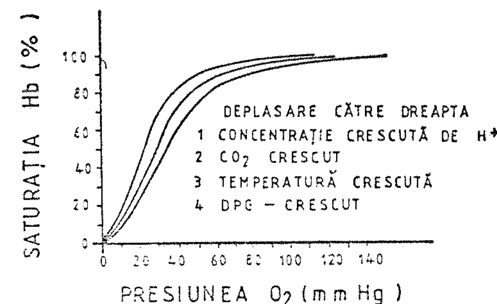


Fig. 268. Factori care influențează curba de disociere a hemoglobinei.

Influența CO_2 asupra CDO (curba de disociere a oxihemoglobinei). Creșterea PCO_2 produce o deplasare spre dreapta a curbei de disociere a hemoglobinei; acest efect se poate datora, pe de o parte, formării de H_2CO_3, care va coborî în final pH-ul, fie fixării CO_2 pe grupările aminice ale Hb, cu formare de carbamați (Hb-NH-COO$^-$), efect specific ce are loc la un pH constant. Fixarea se face numai pe radicalii NH_2, nu și NH_3^+, H^+.

Sinteza acestora depinde de SaO_2, de pH și de 2,3-DPG și nu este influențată de PCO_2. Astfel, alcaloza intensifică sinteza:



$$Hb\text{-}NH_2 + CO_2 \rightleftarrows Hb\text{-}NH\text{-}COO^- + H^+$$

În felul acesta, pH-ul scăzut crește tendința de ionizare a radicalilor aminați, iar reacția de formare a carbamaților este limitată printr-o reacție ascendentă de disociere a NH_3:



$$Hb\text{-}NH_3 + \rightleftarrows Hb\text{-}NH_2 + H^+$$

Formarea de carbamați este însoțită, de asemenea, de formare de H^+.

S-a constatat că sinteza de carbamați este practic independentă de PCO_2, deoarece, cu cât CO_2 este în concentrație mai mare, cu atât pH este mai scăzut, iar radicalii aminați care ionizează limitează formarea de carbamați. Fixarea CO_2 pe HbO_2 se face numai la nivelul lanțurilor α, deoarece lanțurile β sunt atât de apropiate, încât grupările N-terminale sunt în apropiere de carboxilul C-terminal de la lanțul β opus, ceea ce împiedică fixarea CO_2. În acest fel, formarea carbamatului pe lanțurile β se face numai prin desaturarea HbO_2 (carbamați oxidabili). Astfel s-a explicat că sângele venos sărac în O_2 se poate încărca cu o cantitate apreciabilă de CO_2, produs prin metabolismul celular, fără ca PCO_2 să varieze. În realitate, diferența de comportament între Hb și HbO_2 în ceea ce privește legarea CO_2 este atenuată de către 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerat).

Se poate spune că CO_2 are următoarele efecte asupra curbei de disociere a Hb (fig. 269):

a) un efect Bohr, prin formarea CO_3H_2;

b) un efect specific, mai puțin important, asemănător efectului Bohr, prin sinteza de carbamați, care stabilizează forma dezoxi a Hb;

c) un efect anti-Bohr (efect Bossi-Bernardi).

La nivelul țesuturilor are loc, pe de o parte, eliberarea O_2, cu reconstituirea punților saline și captarea de către Hb a protonilor Bohr, și, pe de altă parte, fixarea CO_2 cu formarea carbamaților, însoțită de eliberarea unei părți din protonii Bohr captați. La nivelul plămânului se produce secvența inversă a fenomenelor, când are loc fixarea O_2. În cazul acidozei există o competiție pentru fixarea pe Hb între H^+ extrinseci și H^+ proveniți din sinteza de carbamați. Deci, sinteza de carbamați are, pe de o parte, rolul de a favoriza transportul CO_2 de la țesuturi la plămân, dar, pe de altă parte, prezintă dezavantajul că reduce la aproximativ jumătate efectul Bohr prin eliberarea de H^+.

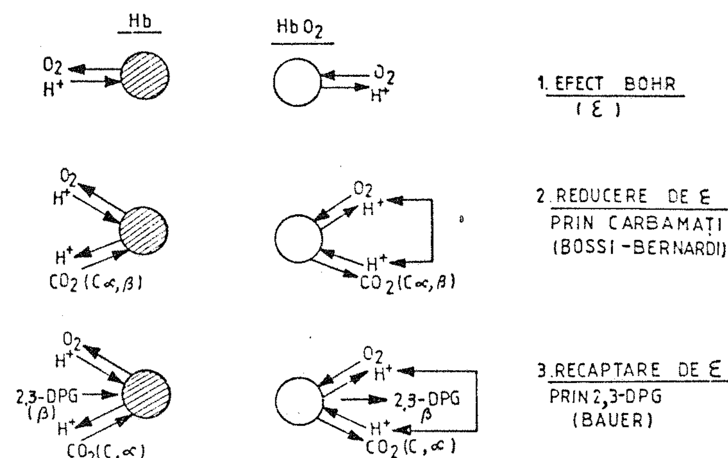


Fig. 269. Efectul Bohr.

Influența 2,3-DPG asupra afinității hemoglobinei pentru O_2 și CO_2. 2,3-DPG este un metabolit specific glicolizei eritrocitare, sinteza sa fiind legată de o enzimă care se găsește exclusiv la nivelul hematiei (DPG mutaza).

2,3-DPG scade afinitatea pentru O_2 a Hb printr-un dublu mecanism: pe de o parte, scade pH eritrocitar și se fixează la nivelul cavității centrale a lanțului β de la nivelul Hb-dezoxi, care este electropozitivă, fapt care îi stabilizează structura. Forma oxigenată a Hb, lipsită — așa cum s-a arătat anterior — de cavitatea centrală, nu fixează 2,3-DPG. Efectul 2,3-DPG asupra curbei de disociere apare chiar la variații foarte mici ale concentrației sale; pe de altă parte, 2,3-DPG intră în competiție cu CO_2 pentru valina terminală din lanțurile β ale Hb reduse. În acest fel reduce la jumătate sinteza de carbamați care se formează prin desaturarea HbO_2. Deci, β-carbamații oxidabili sunt dependenți de prezența și concentrația 2,3-DPG. Aceasta reduce efectul anti-Bohr al CO_2. Mecanismele care controlează formarea de 2,3-DPG nu sunt suficient cunoscute, dar se cunosc o serie de factori favorizanți.

Astfel, sinteza 2,3-DPG este stimulată de alcaloză, de scăderea saturației în O_2, reducerea concentrației de Hb și, probabil, prin mecanism *feed-back* de scădere a concentrației sale în eritrocite. Concentrațiile crescute de 2,3-DPG în forma dezoxi a Hb cresc proporția formei legate a 2,3-DPG în detrimentul fracțiunii libere, ceea ce are ca urmare activarea DPG mutazei.

Se poate afirma că există o reală interacțiune între diferiții liganzi ai Hb, cu efecte evidente asupra curbei de disociere.

Ionii de H^+, CO_2 și 2,3-DPG interacționează atât între ei, cât și cu molecula de Hb, modificând în același timp transportul O_2, CO_2, H^+.

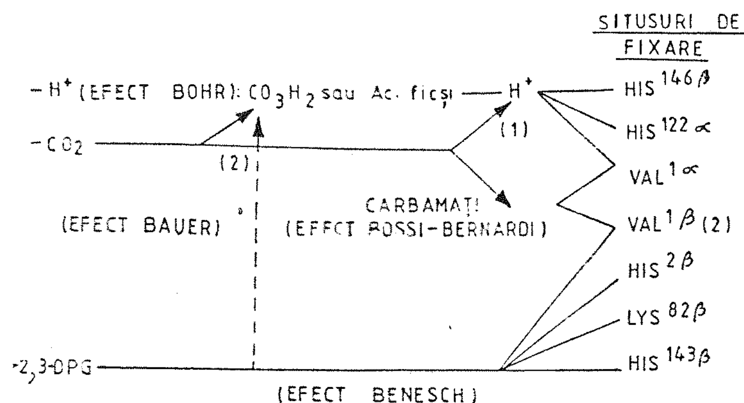


Fig. 270. Principalii factori care controlează P_{50} şi interacţiunea lor.

Efectul asupra curbei de disociere este complex; P_{50} poate fi interpretată numai prin participarea simultană a pH, temperaturii, PCO_2 şi a 2,3-DPG (fig. 270).

Astfel, CO_2 exercită efectul Bohr prin intermediul CO_3H_2, un efect specific, şi un efect anti-Bohr; variaţiile de temperatură modifică PO_2 şi produc, în consecinţă, modificări ionice de pH şi PCO_2, 2,3-DPG deplasează la dreapta curba de disociere a Hb, prin scăderea pH intraeritocitar. De asemenea, produce o scădere a sintezei de carbamaţi şi a efectului anti-Bohr al CO_2.

Acidoza deplasează către dreapta curba de disociere (efect Bohr), ionizează radicalii aminaţi şi scade sinteza de carbamaţi. De asemenea, pH-ul scăzut antrenează în timp foarte scurt o reducere a sintezei de 2,3-DPG, care tinde să readucă spre stânga curba de disociere. Alcaloza exercită efecte inverse.

Variaţiile curbei de disociere a Hb au însemnate implicaţii funcţionale. Astfel, deplasarea spre stânga uşurează captarea şi stocarea O_2, iar deplasarea către dreapta favorizează eliberarea O_2 spre ţesuturi.

În cursul unui efort intens, are loc la nivel tisular o eliberare crescută de metaboliţi acizi şi de CO_2, odată cu creşterea temperaturii locale şi a 2,3-DPG. În aceste condiţii, deplasarea spre dreapta a curbei de disociere traduce o eliberare marcată a aportului de O_2 necesar la o presiune crescută (fig. 271).

Deplasarea organismului la mari altitudini (peste 4 000 m) este însoţită de o creştere a 2,3-DPG, datorită stării de desaturare în O_2 şi alcalozei respiratorii. Are loc o creştere a P_{50} cu 2—5 mmHg în 24 de ore.

Aceste manifestări coexistă cu celelalte mecanisme adaptative: hiperventilaţia şi creşterea cantităţii de Hb.

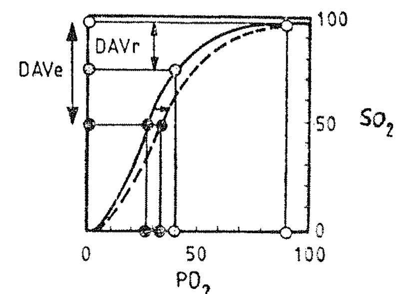


Fig. 271. Deplasarea spre dreapta a curbei de disociere a hemoglobinei în momentul eliberării O_2 spre ţesuturi, în timpul efortului muscular. DAVe, DAVr, diferenţa arterio-venoasă de expir şi inspir.

În unele cazuri, transfuziile de sânge conservat pot produce, în câteva zile, distrugerea 2,3-DPG, urmată de deplasarea la stânga a curbei de disociere şi de scăderea P_{50} până la 18 mmHg. Deşi oxigenarea tisulară nu este ameliorată, deşi cantitatea de O_2 transportată spre ţesuturi este mare, O_2 rămâne legat de Hb.

Influenţa CO. Hemoglobina are o afinitate de 2—300 de ori mai mare pentru oxidul de carbon (CO) decât pentru O_2; P_{50} pentru CO este de aproximativ 0,1 mmHg. O concentraţie de 1% CO în aer este suficientă pentru ca jumătate din Hb să fie saturată în CO, deci inutilizabilă în transportul CO_2.

O aceeaşi reducere a concentraţiei O_2 în sângele arterial este diferit suportată de organism dacă se datoreşte unei anemii sau unei intoxicaţii cu CO. Deşi în ambele situaţii atât P_{50}, cât şi PvO_2 au valori foarte scăzute, eliberarea O_2 spre ţesuturi este împiedicată numai în cazul intoxicaţiei cu CO. Astfel, în timp ce o anemie de 7,5 g Hb/dl sânge poate fi relativ uşor suportată, existenţa unei HbCO (carboxihemoglobină) în proporţie de 50% este mortală.

8.6.1.3. Rezervele de O_2 ale organismului

Rezervele de O_2 ale organismului sunt reduse, pe de o parte, pentru că este puţin solubil, iar, pe de altă parte, forma sa combinată se găseşte în sectoare limitate (1 000 ml în circulaţie şi aproape 400 ml în plămân la CRF sau 900 ml la CPT). La nivelul mioglobinei se stochează numai 150—200 ml. Aceste mici rezerve nu pot să asigure însă nevoile organismului în apnee pentru mai mult de 4 minute în condiţii de repaus. La începutul unui efort muscular, consumul de oxigen creşte mai repede decât ventilaţia şi debitul cardiac şi se constituie astfel o datorie de O_2.

Variaţiile ventilaţiei influenţează PaO_2 şi mai puţin $PaCO_2$. Limita de apnee la indivizii antrenaţi este de 2—4 minute, moment în care P_AO_2 este de aproximativ 30 mmHg, iar PaO_2 este aproape egală cu PvO_2, respectiv cu 20 mmHg.

8.6.2. TRANSPORTUL SANGUIN AL BIOXIDULUI DE CARBON

CO_2 este principalul „deşeu" al metabolismului oxidativ, iar acidul carbonic format prin combinarea sa cu apa, principalul metabolit acid al organismului. Sistemul CO_2/bicarbonat este implicat major ca sistem tampon al acidităţii, în special în sectorul extracelular.

CO_2 este prezent în sânge sub formă de: CO_2 dizolvat, H_2CO_3, bicarbonaţi şi de CO_2 legat de Hb. Concentraţia primelor trei forme este dependentă de PCO_2. Presiunea CO_2 variază în mod normal în sângele arterial între 37—43 mmHg, fiind aproape egală cu presiunea alveolară a gazului (P_ACO_2):

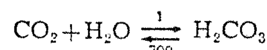
$$P_ACO_2 = PaCO_2 - 1 \text{ sau } 2 \text{ mmHg}$$

În sângele venos amestecat şi la nivelul ţesuturilor, presiunea CO_2 este de 43—48 mmHg în repaus. În timpul unui efort intens poate ajunge până la 70—90 mmHg, fără ca $PaCO_2$ să varieze, deoarece excesul este eliminat prompt la nivelul plămânilor.

8.6.2.1. **Forma dizolvată a CO_2**

Forma dizolvată a CO_2 se găseşte în cantitate redusă (3—5% din totalul de CO_2 în sângele arterial şi valori puţin mai ridicate în sângele venos). Concentraţia CO_2 dizolvat în sângele arterial normal este de 25 ml/l, fiind direct proporţională cu PCO_2 (legea Henry).

CO_2 dizolvat se găseşte sub două forme: CO_2 gazos şi H_2CO_3, forma gazoasă fiind de aproape 700 de ori mai abundentă decât H_2CO_3. H_2CO_3 eliberează uşor şi rapid mari cantităţi de H^+; întrucât CO_2 dizolvat se găseşte aproape în întregime sub formă gazoasă, rezultă că numai cantităţi mici de H_2CO_3 vor disocia şi vor elibera H^+;



$$CO_2 + H_2O \underset{700}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} H_2CO_3$$

$H_2CO_3 \underset{1\,800}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} CO_3H^- + H^+$ (constanta de disociere a H_2CO_3, la 37°C, este de 1/1 800).

8.6.2.2. **Forma combinată a CO_2**

CO_2 se găseşte în stare combinată sub mai multe forme: bicarbonaţi, legat de proteine sau de hemoglobină (carbamaţi) şi în combinaţii la nivelul oaselor (carbonaţi).

Hematiile au un rol esenţial în transportul şi metabolismul CO_2, deoarece ele asigură, pe de o parte, sinteza unei mari cantităţi de bicarbonaţi iar, pe de altă parte, fixează pe Hb o cantitate mică de gaz carbonic (carbamaţi) cu importanţă fiziologică deosebită (fig. 272).

Sinteza de carbamaţi şi bicarbonaţi este cu atât mai importantă, cu cât Hb este mai desaturată (efect Haldane), ceea ce permite transportul cuplat al CO_2 şi al O_2, deoarece fixarea CO_2 este favorizată prin desaturarea Hb şi, invers, eliberarea CO_2 este facilitată prin reoxigenarea Hb.

Bicarbonaţii, sisteme tampon care se găsesc din abundenţă atât intra-, cât şi extracelular, se formează pornind fie de la CO_2 şi H_2CO_3 produşi de către ţesuturi, fie de la HbO_2 şi Hb redusă şi mai puţin prin proteinele din plasmă şi fosfatul disodic, care sunt acizi mai puternici decât HCO_3^-.

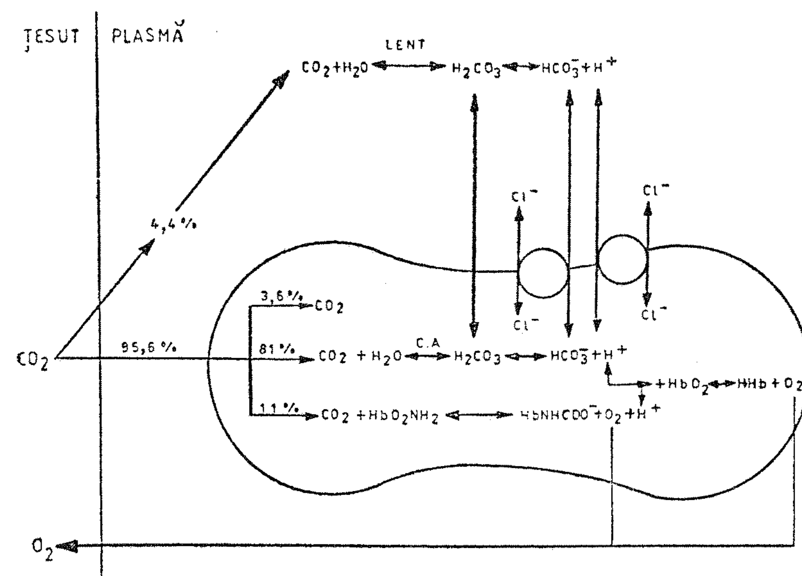
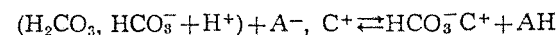


Fig. 272. Forme (dizolvată şi combinată) de transport al CO_2 de la ţesuturi la plămâni. C.A., anhidraza carbonică.

Fixarea H^+ pe Hb se face după următoarea reacţie:



$$(H_2CO_3,\ HCO_3^- + H^+) + A^-,\ C^+ \rightleftharpoons HCO_3^-C^+ + AH$$

unde C^+ reprezintă Na^+ sau K^+, iar A^-=Hb sau eventual alte proteine.

Sinteza din hematie este mai rapidă şi mai importantă decât sinteza la nivel plasmatic, deoarece, pe de o parte, Hb este în concentraţie mai mare comparativ cu proteinele plasmatice şi, pe de altă parte, anhidraza carbonică globulară este capabilă să accelereze de 2 000 de ori viteza reacţiei preliminare: $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$.

Sinteza de bicarbonaţi şi, în consecinţă, puterea de sistem tampon a sângelui, depinde de concentraţia Hb, dar, în acelaşi timp, şi de gradul de desaturare în O_2, astfel încât echilibrarea unei acidoze asociate cu anemie şi hiperoxie este dificilă.

În funcţie de intensitatea şi rapiditatea sintezei de bicarbonaţi în hematie se creează un gradient de concentraţie eritro-plasmatic al HCO_3^- care favorizează migrarea în plasmă a acestui ion.

Membrana hematiei este mai permeabilă la anioni, faţă de cationi. În consecinţă, această pierdere de sarcini negative nu poate fi compensată în interiorul hematiei decât printr-un influx de anioni plasmatici, dintre care Cl^- este cel mai important până când sunt respectate condiţiile echilibrului Gibbbs-Donnan (fenomen de membrană Hamburger).

Astfel, aproape toată cantitatea de bicarbonați din sânge, incluzând și pe cei plasmatici, provine prin sinteză intraeritrocitară. Bicarbonații rezultați se găsesc sub formă de CO_3HNa în plasmă și de CO_3HK în hematii, cei plasmatici reprezentând rezerva alcalină (a se vedea fenomenul Hamburger la capitolul de sânge).

Formarea de HCO_3^- și Cl^- în celulă este însoțită de o creștere a osmolarității hematiei de la 3 la 4 mOsm/l de hematii, modificând presiunea osmotică de la 75 la 100 cmH_2O. Ca urmare, volumul hematiei crește cu aproape 1% în capilarele sistemice.

Reacțiile descrise se derulează în sens invers atunci când sângele traversează plămânul. Cea mai mare parte a CO_2 care este eliminat în aerul alveolor provine din bicarbonați, iar restul, din CO_2 dizolvat sau legat de Hb.

În sânge, CO_2 se găsește și sub formă de **carbamați**. Concentrația acestei forme variază în sângele arterial (0,4 mmol/l) față de sângele venos (0,6 mmol/l în repaus și 1,2 mmol/l în cazul desaturării complete).

Radicalii carbamați se formează prin fixarea directă a CO_2 molecular la nivelul terminației NH_2— a lanțului de Hb și de proteinele plasmatice: Hb-NH-COO^-, cu eliberarea unei cantități însemnate de H^+ (1,5 mmol H^+ pentru fiecare mmol de CO_2 fixat).

Sinteza acestor compuși este direct proporțională cu pH și cu gradul de desaturare și este scăzută de către 2,3-DPG, fiind independentă de PCO_2.

8.6.2.3. Curba de disociere a CO_2 sanguin

Reprezintă rezultanta curbelor pentru cele patru forme de transport al CO_2 și prezintă o serie de caracteristici. Astfel, curba nu atinge un platou; conținutul sângelui în CO_2 crește pe măsură ce crește PCO_2 în sânge. Disocierea CO_2 în funcție de PO_2 este prezentată în fig. 273. Conținutul sanguin în CO_2 nu se poate exprima în procente față de saturația

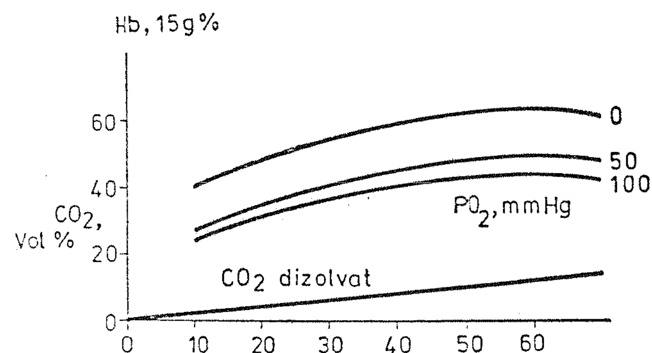


Fig. 273. Curba de disociere a bioxidului de carbon.

totală, deoarece pe curbă nu poate fi precizat un „punct de saturație totală".

Disocierea și eliberarea bioxidului de carbon la nivel pulmonar este favorizată atât de diferența de presiune parțială a CO_2, mai mare în sânge decât în alveole, cât și de presiunea parțială mare a O_2, care duce la formare de oxihemoglobină acidă. Între O_2 și CO_2 există o interdependență în raport de presiunea lor parțială. Cele două gaze se dislocă reciproc: la nivel tisular, presiunea parțială crescută a CO_2 favorizează acidifierea și eliberarea O_2 (efect Bohr) iar, la nivelul plămânilor, presiunea parțială crescută a O_2 determină dislocarea CO_2 din combinațiile sale din sânge (efect Haldane).

8.7. RESPIRAȚIA TISULARĂ

Respirația tisulară, ca etapă finalizatoare a funcției respiratorii, constă în schimburile gazoase ce au loc la nivel celular în timpul degradărilor oxidative ale nutrimentelor, cu participarea oxigenului molecular. Difuzând în teritoriul arteriolo-capilar spre celulele beneficiare, oxigenul este consumat în metabolismul oxidativ, iar bioxidul de carbon rezultat va fi preluat și transportat de circulația venoasă de întoarcere, în vederea eliminării sale pe cale pulmonară.

Actul complex al respirației tisulare se realizează cu participarea a două mari categorii de procese. O primă categorie este reprezentată de procesele fizice de difuziune a celor două gaze respiratorii, determinate de gradientele de presiune parțială din sectoarele: capilar, interstițial și celular. Cea de a doua categorie de procese are la bază reacții chimice oxido-reductoare cuplate cu fosforilări oxidative eliberatoare de energie.

Procesele fizice, asemănătoare celor de la nivel pulmonar, constau din difuziunea gazelor respiratorii pe baza diferenței de presiune parțială a acestora și se realizează între sânge și celulele beneficiare prin intermediul lichidului interstițial. În sângele capilar arterial, presiunea parțială a oxigenului (PO_2) este de 95 mmHg, iar a bioxidului de carbon (PCO_2) variază în jurul a 40 mmHg. În lichidul interstițial, care face oficiul de punte între capilare și celulele înconjurătoare, PO_2 este numai de 40 mmHg. Ea depinde de viteza de transport a O_2 din sânge spre țesuturi și de intensitatea proceselor de utilizare a acestuia de către celule. La nivel intracelular, PO_2 este și mai mică, prezentând variații între 5—40 mmHg, cu o valoare medie de 23 mmHg (fig. 274). Diferența mare de presiune parțială a O_2 din sânge și celule determină difuziunea rapidă a acestuia din teritoriul arteriolo-capilar la celulele beneficiare. La rândul său, CO_2 rezultat din combustiile celulare prezintă o presiune parțială de 45—46 mmHg la nivel intracelular și interstițial, în timp ce în sângele arterial aceasta este de 40 mmHg. Deși diferența de presiune parțială a CO_2 este doar de 5—6 mmHg, deplasarea acestuia din interstițiu spre capilarul sanguin se realizează exploziv datorită marii sale difuzibilități. În felul acesta, aportul de oxigen este dublat

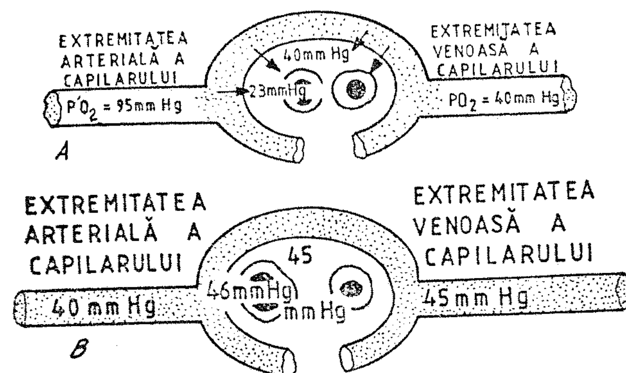


Fig. 274. A: Presiunea parţială a oxigenului la nivelul capilarului arterial, al spaţiului interstiţial şi al celulei. *B:* Presiunea parţială a CO_2 în sângele capilar, spaţiul interstiţial şi celulă.

de eliminarea simultană a bioxidului de carbon. Debitul sanguin scăzut şi procesele metabolice tisulare intense conduc la o creştere a PCO_2 şi, invers, creşterea fluxului de sânge sau scăderea intensităţii metabolismului celular se însoţesc de reducerea valorilor PCO_2 tisular.

Procesele chimice ale respiraţiei tisulare sunt reprezentate de reacţiile oxido-reductoare cuplate cu cele de fosforilare oxidativă, în vederea combustionării substanţelor nutritive şi eliberării de energie necesară diverselor forme de activitate celulară. Procesul de degradare a nutrimentelor la nivelul celulelor vii se realizează pe cale predominant aerobă, cu participarea oxigenului molecular ca factor indispensabil reacţiilor oxido-reductoare. Pentru ca oxidaţiile biologice să se desfăşoare cu randament energetic maxim, atât substraturile glucidice (monozaharide), protidice (aminoacizi) şi lipidice (acizi graşi), cât şi oxigenul molecular trebuie să se găsească în concentraţii suficiente la nivel celular.

8.7.1. ETAPELE RESPIRAŢIEI CELULARE

Respiraţia celulară se desfăşoară în patru etape:

a) degradarea anaerobă a glucozei în citoplasma celulei şi oxidarea acizilor graşi în mitocondrii;

b) decarboxilarea şi oxidarea produşilor intermediari rezultaţi în ciclul Krebs cu eliberare de CO_2, apă, electroni şi H^+;

c) transferul H^+ şi electronilor în lanţul transportor de electroni până la O_2 molecular, urmat de eliberarea unor importante cantităţi de energie liberă;

d) stocarea unei părţi din energia produsă în legăturile macroergice ale ATP, ca urmare a fosforilării ADP, cuplată cu transportul de

electroni. Ultimele trei etape ale respiraţiei celulare au loc la nivel mitocondrial, în prezenţa unor cantităţi adecvate de O_2. Aproape 90% din O_2 consumat de către celule este folosit în reacţiile oxidative mitocondriale eliberatoare ale unor mari cantităţi de energie. În lipsa oxigenului, metabolizarea nutrimentelor se realizează pe cale anaerobă cu randament energetic redus, de aproximativ 15 ori mai mic decât în aerobioză, necesitând cantităţi mult mai mari de substraturi energogene. De aceea, deficitul de O_2 poate fi supleat numai pentru scurt timp de glicoliza anaerobă sau de rezervele energetice de ATP şi creatinfosfat. Excepţie fac doar cartilajele, celulele retiniene şi hematiile, prevăzute cu metabolism predominant anaerob. Degradarea glucozei se realizează în acest caz numai până la stadiul de acid piruvic în citoplasma celulară, cu formarea doar a două molecule de ATP. Energia astfel eliberată reprezintă mai puţin de 5% din rezervele energetice ale celulei.

În prezenţa oxigenului, atât acidul piruvic ca produs final al glicolizei anaerobe, cât şi acizii graşi şi o mare parte din aminoacizi sunt convertiţi în acetil coenzimă A (acetil CoA) la nivelul matricei mitocondriale. La rândul său, acetil CoA este degradată în ciclul acizilor tricarboxilici, descris de Krebs, până la stadiul de CO_2, apă şi un mare număr (24) de atomi de hidrogen. În timp ce CO_2 difuzează în afara celulei, atomii de hidrogen se combină cu substraturile transportoare de la nivelul crestelor mitocondriale bogate în enzime oxido-reductoare. Acestea sunt dispuse la suprafaţa crestelor în aşa fel încât produsul unei reacţii să fie predat enzimei următoare până la stadiul final de combinare a atomilor de hidrogen cu oxigenul molecular. O mare parte din energia eliberată în timpul acestor reacţii secvenţiale de oxidare şi reducere a substraturilor este depozitată în legăturile fosfatice ale ATP, format în paralel, ca urmare a cuplării reacţiilor oxido-reductoare cu cele de fosforilare oxidativă (fig. 275).

Dinamica reacţiilor oxido-reductoare este asigurată de participarea dehidrogenazelor şi oxidazelor mitocondriale. Oxidarea constând în pierderea de electroni, iar reducerea în câştig de electroni, într-un prim moment are loc eliberarea atomilor de hidrogen de pe substraturi, sub influenţa dehidrogenazelor din matricea mitocondriilor, dependente de coenzimele nicotinamidice (NAD, NADP) şi riboflavinice (FAD, FMN), urmată de oxidarea şi disocierea lor în câte un proton de hidrogen şi un electron cu ajutorul ubiquinonei (coenzimei Q).

Electronii îndepărtaţi de pe atomul de hidrogen intră în lanţul transportor de electroni de la nivelul crestelor mitocondriale, deplasându-se până la citocromul a_3 (citocrom oxidază), care se autooxidează cedând doi electroni în vederea activării oxigenului molecular şi formării cu H^+ a unei molecule de apă. Secvenţa citocromilor în lanţul respirator depinde de valoarea potenţialului redox, care creşte progresiv de la citocromul b spre termenul final al lanţului, citocromul a_3.

Concomitent cu activarea lanţului transportor de electroni de către enzimele oxido-reductoare de la nivelul membranei interne a crestelor mitocondriale, protonii de hidrogen (H^+) sunt pompaţi de către energia

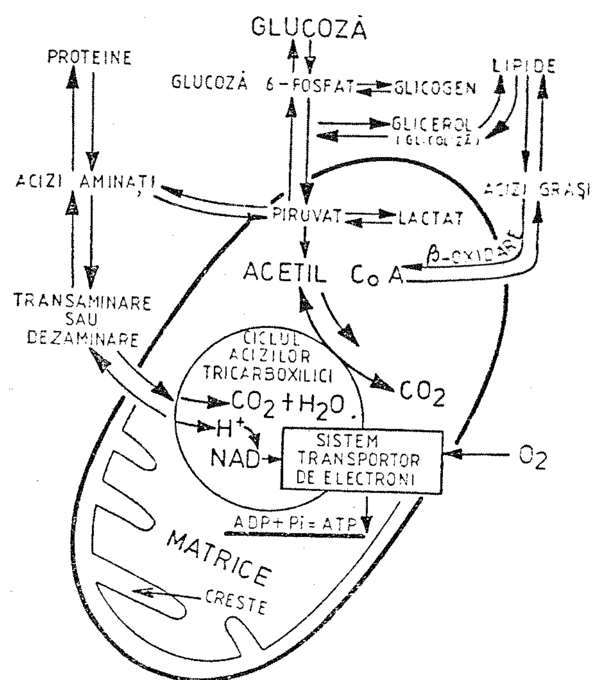


Fig. 275. Oxidările biologice mitocondriale.

rezultată din reacţiile respective în spaţiul dintre membrana internă şi cea externă a mitocondriei, creând un gradient de pH şi o diferenţă de potenţial electric membranar. Datorită acestui fapt, H^+ se scurg prin membrana internă spre matricea mitocondriei, activând o ATP sintetază membranară formatoare de ATP dintr-o moleculă de ADP şi un fosfat anorganic. În felul acesta, energia rezultată din oxidări este folosită la stabilirea unui gradient protonic necesar sintezei de ATP. După Mitchell, fosforilarea oxidativă se datoreşte fenomenelor chimio-osmotice determinate de pomparea protonilor de hidrogen în afara membranei interne mitocondriale de către transportul de electroni. Gradientele membranare astfel realizate furnizează energia necesară fosforilării ADP. Mai exact, membrana internă de la nivelul crestelor mitocondriale, fiind impermeabilă la ioni dar permeabilă la protoni, foloseşte energia liberă a fluxului de electroni ca principală forţă de pompare şi translocare a H^+ în afara membranei, comportându-se ca o veritabilă pompă de protoni. Distribuţia asimetrică a H^+ creează un gradient electro-chimic membranar în citosol, cu sarcini pozitive, acide, la exterior, şi negative, alcaline, pe faţa internă în matricea mitocondială, generând un potenţial electric de membrană, ce contribuie la forţa de translocare a H^+ în afara membranei interne (fig. 276).

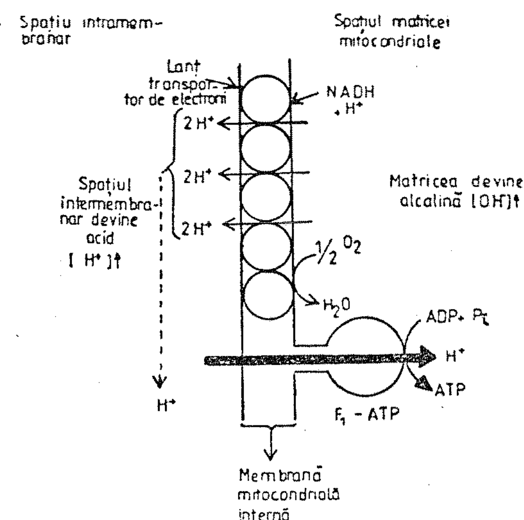


Fig. 276. Fenomenele chimio-osmotice mitocondriale.

Conform teoriei cuplării chimio-osmotice a lui Mitchell, protonii de hidrogen (H^+) pompaţi în afara membranei interne revin datorită gradientului de concentraţie în matricea mitocondrială printr-o zonă membranară prevăzută cu două subunităţi fosforilante (F_0 şi F_1) ce proiectează în matrice, cuplate cu o ATPază formatoare de ATP. Localizarea atât a lanţului transportor de electroni, cât şi subunităţilor fosforilante conţinătoare de ATPază pe faţa internă a membranei mitocondriale asigură pomparea în afară a protonilor de hidrogen (H^+), urmată de sinteza ATP în momentul revenirii lor în matricea mitocondrială. Traversând zona membranară prevăzută cu subunităţi fosforilante şi ATPază (cu rol posibil de canal specific de H^+), protonii de hidrogen se combină cu oxigenul activat în lanţul transportor de electroni la nivelul citocrom oxidazei pentru a forma H_2O şi a realiza şi sinteza de ATP. Energia eliberată în timpul ranversării fluxului de H^+ favorizează activarea P_i şi cuplarea sa cu ADP în vederea formării de ATP. În felul acesta, reacţiile energogene oxido-reductoare se cuplează cu cele de fosforilare oxidativă, generând ATP necesar diverselor forme de activitate celulară. Dacă membrana internă devine permeabilă, atunci protonii generaţi în cursul transportului electronilor se scurg înapoi în matricea mitocondriei, împiedicând formarea gradientului necesar fosforilării. Acesta este cazul decuplanţilor fosforilării oxidative de tipul 2,4-dinitrofenolului, care, fiind acizi slabi, transportă protonii din citosol în matrice, compromiţând sinteza de ATP.

Cum din activarea fiecărui atom de oxigen rezultă trei molecule de ATP, randamentul reacţiilor oxido-reductoare cuplate cu cele de fosforilare oxidativă este de 36 de molecule de ATP pe mol gram de glucoză.

Implicații funcționale. Ca principală „monedă" energetică, ATP se formează și se consumă în permanență, oferind 12 000 de calorii în condiții fiziologice de degradare. Utilizat în scop energetic, plastic și funcțional, ATP asigură energia necesară transportului activ membranar, conducerii nervoase, contracției musculare, secrețiilor glandulare, sintezei de componente celulare, creșterii etc. Numai transportul activ necesar absorbției și menținerii gradientelor electro-chimice membranare consumă până la 25% din ATP celular.

Consumul de O_2, capabil să satisfacă nevoile energetice ale organismului uman în condiții bazale, de repaus, este de aproximativ 250 ml/min. Cantitatea de CO_2 formată în aceste condiții variază în jurul a 200 ml/min. Raportul între bioxidul de carbon eliberat și oxigenul consumat poartă numele de coeficient respirator. În condițiile unei alimentații mixte, coeficientul respirator este de $0{,}85\left(\frac{200}{250}\right)$. El diferă în funcție de regimul alimentar, fiind egal cu 1 când predomină hidrocarburile în alimentație, cu 0,7 în cazul lipidelor și 0,8 pentru proteine.

Consumul de oxigen la nivel tisular diferă de la un organ la altul în funcție de vârstă, starea de repaus sau de activitate, intensitatea și durata efortului, gradul de adaptare la solicitările fizice, psihice, termice, ambientale etc. În general, consumul de oxigen este mult mai ridicat la nivelul miocardului, substanței cenușii cerebrale, ficatului și rinichiului decât în cazul altor țesuturi și organe. Creierul, de exemplu, deși reprezintă 2,5% din greutatea corporală, consumă aproximativ 25% din cantitatea de oxigen consumată de organism în unitatea de timp. De aici, sensibilitatea deosebită a acestuia la anoxie.

Rezervele de oxigen ale organismului fiind modeste (750—800 ml O_2), asigură supraviețuirea în condiții anoxice în jurul a trei minute. Cât privește oxigenul fixat pe mioglobină, acesta satisface necesitățile metabolismului oxidativ doar câteva secunde.

8.7.2. DOZAREA GAZELOR RESPIRATORII

Intensitatea și eficiența schimburilor gazoase pulmonare și tisulare pot fi apreciate în funcție nu numai de valoarea testelor funcționale ventilatorii, ci și de conținutul în O_2 și CO_2 al sângelui și probelor de aer expirat.

Dozarea gazelor din sângele venos sau arterial se realizează fie volumetric, cu una din tehnicile clasice (Van Slyke sau Barcroft), fie cu ajutorul metodei oximetrice sau polarografice cu electrozi de platină sau sticlă, specifici determinării O_2 și CO_2. În cazul metodei oximetrice, determinarea O_2 se poate realiza direct dintr-o mică cantitate de sânge sau indirect, cu ajutorul unei celule fotoelectrice fixate pe fața dorsală a lobului urechii. În funcție de intensitatea absorbției unui fascicul luminos de către oxihemoglobină. dozările polarografice moderne permit determinări rapide și de mare precizie în funcție de presiunea parțială a O_2 și CO_2 din sânge. Pentru dozarea O_2, de exemplu, se utilizează un electrod de platină imersat într-o soluție tampon prin care trece un curent electric slab (0,6 volți). O membrană semipermeabilă separă proba de sânge de soluția tampon în care este imersat electrodul. Fluxul curentului electric fiind proporțional cu presiunea parțială a O_2 difuzat prin membrana semipermeabilă, reflectă concentrația acestuia în proba respectivă.

În cazul dozării CO_2, gazul difuzează prin membrana semipermeabilă a electrodului de sticlă, modificând pH-ul soluției tampon. Calibrarea și conversia pH-ului în volume de CO_2 permit stabilirea concentrației gazului respectiv.

Pentru dozarea gazelor din aerul expirat se utilizează fie una din metodele gazometrice clasice, folosind o soluție concentrată de KOH ca absorbant al CO_2 și o soluție de pirogalol care reține O_2 (metoda Haldane), fie una din tehnicile moderne bazate pe principiul termoconductibilității electrice a gazelor respiratorii (analizoare de gaze tip Spirolit etc.).

Determinarea difuziunii pulmonare a gazelor se apreciază în funcție de măsurarea factorului de transfer alveolo-capilar utilizând monoxidul de carbon (CO) drept gaz test. Se poate folosi metoda respirației unice sau în regim stabil a amestecului gazos CO+He (heliu).

Detaliile tehnice aparțin explorărilor funcționale respiratorii de specialitate.

Explorarea globală a schimburilor gazoase necesită determinarea atât a cantității de O_2 prelevate din sângele care perfuzează capilarele pulmonare din aerul inspirat, dublate de CO_2 extras din sânge și eliminat prin ventilație în mediul ambiant, cât și a presiunilor parțiale ale O_2 și CO_2 în sângele arterial. Ambii parametri trebuie determinați în condiții de repaus și, dacă este necesar, și de efort.

8.8. REGLAREA RESPIRAȚIEI

Schimburile gazoase între organism și aerul atmosferic asigură concentrația normală a oxigenului și bioxidului de carbon din sângele arterial, deși consumul primului și formarea celui de al doilea prezintă mari variații fiziologice. Faptul se datorește controlului și adaptării permanente a ventilației pulmonare la necesitățile variabile ale respirației prin modificarea frecvenței și amplitudinii respiratorii. Sistemul de monitorizare, reglare și control al funcției ventilatorii pulmonare are la bază participarea a trei principale componente:

— senzori care recepționează și transmit informații specifice (chimice, mecanice, termice) la centrii reglatori;

— centri respiratori de integrare și elaborare a reacțiilor adaptative ventilatorii;

— efectori musculari, reprezentați de mușchii inspiratori și expiratori.

Elementele de bază ale sistemului de autoreglare și control al respirației sunt incluse în fig. 277. Ele constituie un sistem biocibernetic auto-

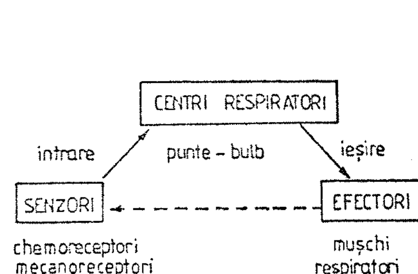


Fig. 277. Elementele de bază ale autoreglării respiraţiei.

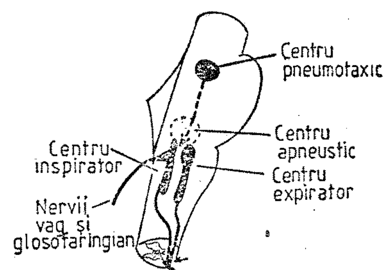


Fig. 278. Repartiţia centrilor respiratori bulbo-protuberanţiali.

reglat prin reacţii de *feed-back* negativ şi pozitiv, ce funcţionează după principiul conexiunii inverse.

În ansamblu, factorii de reglare şi adaptare a respiraţiei la necesităţile variabile ale schimburilor gazoase sunt de două feluri — nervoşi şi umorali. Primii asigură activitatea ritmică ventilatorie şi ajustarea ei pe cale reflexă sau voluntară, în funcţie de concentraţia gazelor sanguine, iar ceilalţi întreţin excitabilitatea variabilă a centrilor respiratori.

8.8.1. REGLAREA NERVOASĂ

Reglarea nervoasă se realizează cu participarea obligatorie a centrilor respiratori bulbo-pontini din formaţiunea reticulată a trunchiului cerebral. Tehnicile uzuale de ablaţie, stimulare şi întreţinere a activităţii electrice neuronale din anumite zone ale trunchiului cerebral au evidenţiat existenţa a două categorii de centri implicaţi în reglarea respiraţiei. O primă categorie este reprezentată de centrii respiratori intrinseci indispensabili funcţiei ventilatorii. Aceştia au sediul bulbar, în cazul centrilor inspiratori şi expiratori propriu-zişi, şi pontin, în cazul centrului pneumotaxic (fig. 278).

Cea de a doua categorie de centri o constituie centrii respiratori auxiliari, care, deşi îndeplinesc alte funcţii, influenţează tonusul şi activitatea ritmică a centrilor respiratori intrinseci. Din această a doua categorie fac parte centrii vasomotori bulbari, termoreglatori hipotalamici, modulatori din cerebel, precum şi centrii voliţionali corticali. Cercetările experimentale privind organizarea funcţională a centrilor respiratori intrinseci au precizat că nu există un centru bine delimitat anatomic, ci populaţii neuronale interconectate funcţional. Frecvenţa diferită de descărcări ale potenţialelor de acţiune din timpul inspirului şi expirului la nivelul acestor complexe neuronale a determinat împărţirea lor în neuroni inspiratori şi expiratori. Aceştia sunt situaţi bilateral în porţiunea dorsală a bulbului, în cazul centrilor inspiratori, şi în partea lui ventro-laterală, în cazul centrilor expiratori.

Grupul neuronilor dorsali care intră în componenţa centrilor inspiratori se întinde de-a lungul formaţiunii reticulate bulbare, cuprinzând şi

nucleul tractusului solitar, la nivelul căruia converg fibrele senzitive ale nervilor vag şi glosofaringian. Prin intermediul acestora, centrii inspiratori primesc informaţii chemo- şi mecanoreceptoare din plămâni şi alte zone receptoare, cu rol reglator asupra tonusului şi activităţii lor ritmice. Stimularea electrică a centrilor respiratori dorsali determină — prin intermediul căii bulbo-spinale — excitarea neuronilor motori ai frenicului şi intercostalilor externi, urmată de contracţia muşchilor respiratori. Ritmul bazal al respiraţiei este, de altfel, generat de către grupul neuronilor dorsali. Funcţionând ca veritabili oscilatori, aceştia continuă să emită descărcări ritmice şi după secţionarea atât supra- şi subiacentă bulbară, cât şi a nervilor care ajung la bulb.

S-a demonstrat, astfel, automatismul centrilor respiratori bulbari, infirmând conceptul mai vechi, după care activitatea ritmică a acestora ar fi întreţinută de aferenţele plecate de la nivelul zonelor reflexogene. Ritmul intrinsec al centrilor inspiratori are la bază apariţia unor potenţiale de acţiune de amplitudine crescândă, cu durată de câteva secunde, determinând producerea „în pantă sau rampă" a contracţiei muşchilor inspiratori (diafragm, intercostali externi etc.), urmată de încetarea descărcărilor şi revenirea la tonusul iniţial al musculaturii.

Descărcările „în pantă" pot fi întrerupte prematur de impulsurile inhibitoare sosite fie de la centrul pneumotaxic, fie de la nervii vag şi glosofaringian prin nucleul tractusului solitar din imediata vecinătate a ariei inspiratorii.

Grupul neuronilor respiratori ventrali situat anterior şi lateral celui dorsal face parte, de asemenea, din formaţiunea reticulată bulbară, extinzându-se până la nivelul nucleilor ambiguu şi retroambiguu. Funcţiile centrilor ventrali din bulb diferă însă de ale celor dorsali prin faptul că sunt inactivi în timpul respiraţiei normale şi intră în rezonanţă cu centrii inspiratori dorsali numai când aceştia devin hiperactivi. Excitarea electrică a neuronilor ventrali produce în majoritatea cazurilor efortul de expiraţie, în timp ce unii prelungesc inspirul. În general predomină expirul asupra inspirului, mai ales în condiţiile hiperventilaţiei pulmonare. La producerea expirului participă şi neuronii bulbo-spinali expiratori proiectaţi de nucleul retroambiguu spre motoneuronii muşchilor abdominali şi intercostali interni.

Spre deosebire de centrii respiratori bulbari, a căror activitate fazică asigură producerea inspiraţiei şi expiraţiei, centrul pneumotaxic din treimea superioară a punţii deţine un rol secundar, de limitare a duratei inspirului. Situat dorsal la nivelul nucleului parabrahial pontin, acesta descarcă impulsuri inhibitoare la nivelul centrului inspirator, determinând întreruperea inspirului. Printr-un astfel de mecanism, stimulii pneumotaxici puternici scurtează timpul de instalare „în pantă" a inspirului şi cresc frecvenţa respiratorie. Descărcările pneumotaxice slabe, din contră, cresc durata inspirului şi scad ritmul respirator la câteva respiraţii pe minut. Efecte inverse, de alungigre a inspirului, exercită centrul apneustic din treimea inferioară a punţii. Stimularea acestuia provoacă fenomenul de apneuză (alungirea inspiraţiei), întrerupt de scurte

sforțări expiratorii *(gasps)* la animalul cu nervii vagi secționați și legăturile nervoase dintre centrii inspiratori bulbari și centrul pneumotaxic întrerupte. Prezența centrului apneustic nu este unanim admisă, apneuza fiind pusă de unii autori (Mountcastle, 1974) pe seama facilitării centrului inspirator de către sistemul reticulat activator.

În afara centrului pneumotaxic, limitarea inspirației este realizată și de către semnalele plecate de la nivelul plămânilor destinși maximal la sfârșitului inspirului. Distensia parenchimului pulmonar, activând receptorii de întindere, determină pe cale aferentă vagală încetarea inspirului și declanșarea expirului, denumit reflexul de inflație Hering-Breuer. Acest reflex reduce durata inspirului și crește frecvența respirației, ca și în cazul semnalelor emise de centrul pneumotaxic. La om, reflexul Hering-Breuer se produce numai când volumul ventilator curent depășește 1 litru. De aceea, el pare a fi mai curând un reflex de apărare și prevenire a distensiei pulmonare exagerate, decât un mijloc de autoreglare și control al ventilației.

La baza sa stau reacții cibernetice de sens invers, produse de distensia și colabarea plămânilor. În timp ce distensia plămânilor provoacă oprirea inspirului și declanșarea expirului (reflexul inhibitoinspirator), colabarea bruscă a țesutului pulmonar determină producerea inspirului (reflexul excitoinspirator). În comparație cu reflexul inhibitoinspirator, cel excitoinspirator este mai puțin important din punct de vedere fiziologic. Acesta din urmă acționează mai mult în condiții patologice de deflație pulmonară forțată (pneumotorax). În afara receptorilor de întindere, la oprirea inspirației și declanșarea expirației realizate de reflexul Hering-Breuer participă în oarecare măsură și receptorii juxtacapilari (receptori J) și de iritație (receptori I). Aceștia dețin un rol important în dispneea produsă de reacțiile inflamatorii locale, embolii, edemul pulmonar etc. Numeroase alte teritorii receptoare influențează pe cale neuro-reflexă ventilația pulmonară, începând cu zonele reflexogene — sino-carotidiană și endocardo-aortică — și sfârșind cu suprafețele exteroceptivă cutanată și proprioceptivă musculară. Creșterea presiunii sanguine, de exemplu, la nivelul vaselor mari de la baza inimii, reduce amplitudinea și frecvența respirațiilor, iar hipotensiunea determină reacții ventilatorii inverse. Excitarea receptorilor cutanați și căilor aeriene superioare provoacă, de asemenea, reacții neuro-reflexe respiratorii, predominant inhibitoare. Însăși impulsurile aferente plecate de la nivelul receptorilor de întindere (fusuri neuro-musculare și corpusculi tendinoși Golgi) ai mușchilor inspiratori și expiratori pot modifica excitabilitatea reflexă a centrilor respiratori. Fusurile neuro-musculare având rolul de a compara contracția obținută cu cea comandată, excitarea lor mărește în cazul respirației forța de contracție a mușchilor intercostali prin intermediul centrilor respiratori. Un loc aparte în reglarea respirației dețin reflexele chemoreceptive. Acestea, fiind declanșate de modificări ale gazelor sanguine, vor fi prezentate după o scurtă trecere în revistă a factorilor umorali de autoreglare și control al funcției respiratorii.

8.8.2. REGLAREA UMORALĂ

Reglarea umorală asigură atât automatismul centrilor respiratori, cât și controlul activității ritmice a acestora. Principalii factori de autoreglare umorală a respirației sunt reprezentați de concentrația bioxidului de carbon, oxigenului și ionilor de hidrogen din sângele arterial. Aceștia acționează direct asupra ariilor chemosensibile ale centrilor respiratori și indirect, prin intermediul zonelor reflexogene periferice. Prin acțiunea directă, excesul de bioxid de carbon și ioni de hidrogen determină excitarea centrilor respiratori, activarea căilor nervoase aferente și intensificarea activității contractile a mușchilor inspiratori și expiratori, în vederea îndepărtării excesului creat cu ajutorul ventilației crescute. La rândul său, oxigenul influențează indirect reactivitatea centrilor respiratori. Scăderea acestuia în sângele arterial sub valorile normale excită chemoreceptorii zonelor reflexogene, activând transmiterea de semnale reglatoare la centrii respiratori.

8.8.2.1. Controlul chemoreceptor central

Efectul stimulant al bioxidului de carbon asupra centrilor respiratori a fost demonstrat de Frédérique (1902), prin tehnica circulației încrucișate, și confirmat de Heymans (1928) pe animale cu capul izolat, din punct de vedere vascular, de trunchi. Creșterea bioxidului de carbon în sângele de perfuzie a capului astfel izolat (cu legăturile nervoase dintre cap și trunchi păstrate) determină hiperventilație pulmonară, ca urmare a creșterii excitabilității centrilor respiratori. Efecte similare au fost constatate de către Haldane (1905) la om. Crescând concentrația bioxidului de carbon în aerul alveolar doar cu 0,2%, autorul sus-citat a obținut dublarea ventilației pulmonare. Efectele stimulante, producându-se și în cazul perfuzării ventriculului al IV-lea cu o soluție bogată în bioxid de carbon, pledau pentru acțiunea directă a acestuia asupra centrilor respiratori. Pe aceste baze experimentale s-a atribuit bioxidului de carbon rolul de veritabil „hormon respirator" (fig. 279).

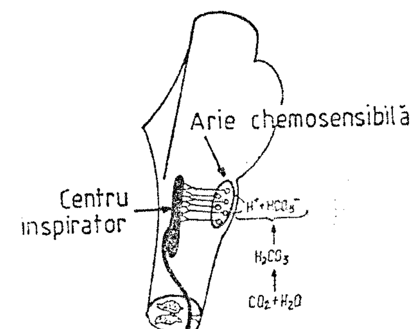


Fig. 279. Influența CO_2 asupra ariei chemosensibile respiratorii.

Aria chemosensibilă la variațiile bioxidului de carbon și hidrogen ionilor din sânge și lichidul cefalorahidian (LCR) este dispusă bilateral, la câțiva microni sub suprafața ventrală a bulbului. Excitarea ei intensifică atât ritmul de descărcare a impulsurilor generate de centrii inspiratori, cât și intensitatea acestora. La rândul lor, ionii de hidrogen reprezintă, de fapt, stimulul primar al neuronilor respiratori chemosensibili. Deși hidrogen-ionii nu străbat cu ușurință bariera hemato-encefalică, în pre-

zent se admite că efectele stimulante ale bioxidului de carbon sunt indirecte. Ele se realizează prin intermediul acidului carbonic format și disociat în ioni de hidrogen și bicarbonat la nivelul ariei chemosensibile. Răspunsul puternic al acesteia la concentrația crescută a hidrogenilor din sânge sau LCR scade în orele și zilele următoare, datorită tamponării lor de către ionii de bicarbonat rezultați din disocierea acidului carbonic. De aceea, creșterea bioxidului de carbon în sânge are un puternic efect stimulant acut asupra respirației, urmat de efecte mai slabe ulterioare. Crescând frecvența și amplitudinea respirațiilor, bioxidul de carbon asigură mecanismul de *feed-back* necesar reglării concentrației sale normale în întregul organism. Astfel, centrii respiratori fac oficiul „unui adevărat reostat al bioxidului de carbon".

8.8.2.2. Controlul chemoreceptor periferic

În afara chemoreceptorilor centrali, un rol important în reglarea umorală a respirației revine zonelor chemosensibile periferice. Acestea transmit semnale centrilor respiratori pentru a ajusta reglarea ventilației la necesitățile variabile ale organismului în oxigen, bioxid de carbon și ioni de hidrogen. Chemoreceptorii periferici sunt prezenți în pereții arterelor mari din segmentul vascular de înaltă presiune, făcând oficiul de zone receptoare indispensabile atât reglării cardio-vasculare, cât și respiratorii (fig. 280). Este vorba de chemoreceptorii corpusculului carotidian și arcului aortic, de la nivelul cărora impulsurile aferente ajung pe calea nervilor glosofaringian și vag la nucleul tractusului solitar și centrii inspiratori bulbari.

Excitantul fiziologic al zonelor chemosensibile sino-carotidiană și endocardo-aortică este reprezentat de scăderea concentrației oxigenului din

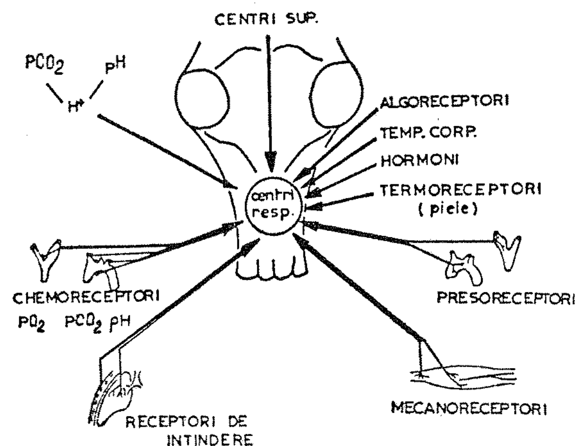


Fig. 280. Factorii neuro-umorali de reglare a respirației.

sângele arterial. Ritmul descărcărilor nervului carotidian crește considerabil când presiunea parțială a oxigenului arterial scade între 60 și 30 mmHg. Denervarea zonelor carotidiene abolește răspunsul hiperventilator produs de hipoxie și prelungește durata apneei voluntare. Pe această bază s-a sugerat că impulsurile plecate de la chemoreceptorii carotidieni contribuie la determinarea punctului de întrerupere a continuității *(breaking point)* și la reluarea impusă a respirației oprite voluntar. Sensibilitatea la hipoxie a chemoreceptorilor periferici scade cu timpul, mai ales când stimulul hipoxic este cronic, ca în cazul adaptării la altitudine.

Chemoreceptorii sino-carotidieni și aortici sunt stimulați în mai mică măsură și de creșterea presiunii parțiale a bioxidului de carbon și ionilor de hidrogen, dublată de scăderea pH-ului sanguin. Mecanismul traducerii stimulilor chimici în potențiale de acțiune la nivelul chemoreceptorilor periferici nu este încă elucidat. La rândul său, răspunsul ventilator produs de scăderea pH-ului este greu de separat de cel cauzat de creșterea bioxidului de carbon.

În comparație cu reglarea centrală a respirației de către concentrația crescută a bioxidului de carbon și hidrogenilor din sânge, cea periferică dependentă de scăderea oxigenului arterial este mai puțin importantă în condiții normale. Ponderea sa crește în stările patologice de cauză respiratorie (pneumonie, emfizem etc.) datorită alterării schimburilor gazoase la nivel alveolo-capilar.

În timpul efortului fizic, utilizarea oxigenului și formarea bioxidului de carbon pot crește de 15—20 de ori. Ventilația pulmonară crește proporțional cu intensitatea proceselor metabolice, asigurând concentrația mai mult sau mai puțin constantă a oxigenului, bioxidului de carbon și hidrogenilor din sânge. Faptul se datorește stimulării centrilor respiratori de către reflexele chemoreceptive, pe de o parte, și de impulsurile plecate de la nivelul cortexului cerebral motor, pe de alta.

8.8.3. ALTE REFLEXE CARE AFECTEAZĂ RESPIRAȚIA

Deși excitarea oricărui nerv senzitiv produce modificări tranzitorii ale respirației, există anumite țesuturi bogate în receptori sensibili la stimuli mecanici, termici, chimici sau dureroși, a căror excitare determină reflexe respiratorii. Asemenea receptori se găsesc mai ales la nivelul căilor respiratorii, în vederea declanșării unor reflexe de apărare sau eliminare a agenților nocivi pătrunși în arborele traheo-bronșic.

Apneea reflexă, de diferite cauze și grade, constă în oprirea respirației, ca mijloc de apărare împotriva pătrunderii în plămân a diverselor substanțe gazoase, lichide sau solide. Apneea fiziologică de deglutiție, de exemplu, previne pătrunderea substanțelor ingerate în timpul faringian al deglutiției. Tipic este însă cazul apneei reflexe produse de inhalarea unor substanțe iritante ale mucoasei traheo-bronșice și însoțită de spasm glotic sau bronșic.

Strănutul este, de asemenea, un reflex de apărare, declanșat prin excitarea receptorilor din căile respiratorii superioare. Impulsurile afe-

rente pornite de la nivelul mucoasei rino-faringiene ajung la bulb pe calea trigemenului, determinând expulzia sub presiune a aerului blocat la nivelul vălului palatului și uvulei, în vederea îndepărtării corpului străin care a declanșat reflexul.

Tusea este un reflex de expir forțat după o inspirație profundă. Inspirul este urmat de apropierea corzilor vocale, închiderea glotei și contracția bruscă a mușchilor expiratori (intercostali interni, abdominali), însoțită de creșterea presiunii intratoracice cu peste 100 mmHg. Ca urmare, corzile vocale și epiglota se deschid, aerul este expulzat cu viteză mare, de până la 280 m/s, antrenând corpul străin din bronhii sau trahee spre exterior.

Reflexul de tuse produs de iritația mecanică sau chimică a căilor respiratorii (laringe, trahee, bronhii) este de o importanță fiziologică deosebită, deoarece duce la eliminarea agentului declanșator și la menținerea liberă a căilor aeriene spre alveolele pulmonare.

8.8.4. CONTROLUL VOLUNTAR AL RESPIRAȚIEI

În afara reglării reflexe bulbo-pontine, respirația este influențată de numeroase formațiuni nervoase supraiacente, care, acționând direct sau prin intermediul centrilor respiratori, integrează funcția respiratorie în cadrul diverselor activități comportamentale complexe. Dintre formațiunile suprapontine care participă la controlul și reglarea respirației fac parte hipotalamusul, sistemul limbic și îndeosebi scoarța cerebrală.

În cazul hipotalamusului, căile nervoase dintre acesta și centrii respiratori bulbo-pontini stau la baza integrării și participării funcției respiratorii la procesele de termoreglare. La animalele cu blană, de exemplu, lipsite de glande sudorale, supraîncălzirea determină binecunoscuta polipnee termică. Prin mecanisme hipotalamice similare se produc modificările respiratorii de efort și stările febrile la om.

Sistemul limbic implicat în stările afectiv-emoționale influențează, de asemenea, activitatea respiratorie în unele stări comportamentale. Frica și furia, de pildă, cresc ventilația, punând organismul în condiții mai bune de apărare sau fugă, iar emoțiile pozitive produc hipernee precedată de apnee de scurtă durată. Realizarea inspirurilor forțate și scurt din timpul adulmecării este un alt exemplu de influențare a respirației de către nucleii olfactivi și sistemul limbic.

La rândul său, scoarța cerebrală și îndeosebi cortexul motor și premotor posedă capacitatea de a modifica voluntar respirația pe perioade scurte de timp. Atât apneea, cât și hiperpneea voluntară sunt limitate de apariția unor dereglări metabolice, care impun cu necesitate reluarea respirației. Hiperventilația voluntară poate continua până la instalarea alcalozei respiratorii și manifestărilor tetanice determinate de eliminarea excesivă a bioxidului de carbon. În cazul apneei voluntare, durata depinde de motivație, volumul pulmonar și tensiunea alveolară a gazelor la începutul apneei. Atingerea momentului când oprirea respirației nu mai poate continua *(breaking point)* este condiționată de presiunea parțială a bioxidului de carbon și oxigen din sânge. În general, reluarea respirației are loc când presiunea parțială a bioxidului de carbon crește la 50 mmHg, iar cea a oxigenului scade la 70 mmHg. Printr-o hiperventilație, prealabilă în oxigen pur, durata apneei voluntare poate fi prelungită de la 2—4 minute la 5—6 minute sau mai mult. La majoritatea subiecților apneea nu poate fi menținută până la starea de inconștiență.

Influențarea voluntară a stereotipului *(pattern)* respirator deține o importanță fundamentală în realizarea unor activități specific umane, cum sunt vorbitul, cântatul vocal sau instrumental, în care respirația este controlată în mod predominant de scoarța cerebrală.

Vorbirea este posibilă datorită corzilor vocale prevăzute cu capacitatea de a vibra și emite sunete când sunt străbătute de un curent de aer sub presiune. Sunetele sunt apoi modulate și prelucrate cu ajutorul limbii și buzelor în camera de rezonanță buco-faringo-laringiană aparținând tractului supravocal. În cazul instrumentelor de suflat, anumite segmente ale acestora vibrează la trecerea coloanei de aer expirat. Presiunea subglotică, eficientă pentru a se putea vorbi sau cânta dintr-un instrument de suflat, rezultă din însumarea forțelor de retracție elastică a plămânilor și cuștii toracice, cu contracția activă a musculaturii expiratorii și relaxarea mușchilor inspiratori. Înregistrările electromiografice au precizat că în timpul vorbirii, la volume pulmonare mari, este mai activă musculatura inspiratorie și că, pe măsură ce acestea scad, crește activitatea electrică a mușchilor expiratori. Modificările respiratorii din timpul vorbirii sau cântatului constau din inspirații rapide, urmate de expirații prelungite și dublate de impulsuri nervoase care ajung la mușchii laringelui, faringelui, pereților bucali și feței în general. Pentru realizarea unor performanțe adecvate, toți mușchii care iau parte la actul vorbirii sau cântatului trebuie să se contracte într-un anumit timp, cu o anumită intensitate și într-o anumită secvență.

Aceasta presupune multiple integrări ce sunt realizate prin mecanisme de *feed-back*, cu participarea căilor nervoase: auditivă, proprioceptivă, tactilă etc., inclusiv ventilatorie. Elaborarea comenzilor reflexe și voluntare precis programate și secvențializate este rezultatul controlului și reglajului nervos cortico-subcortical. Întregind reglarea reflexă cu componenta voluntară, scoarța cerebrală face posibilă efectuarea unor acte comportamentale de mare complexitate în timpul și cu participarea determinantă a ventilației pulmonare. În felul acesta, respirația îndeplinește nu numai funcții vegetative (metabolice), ci și somatice (comportamentale).

8.9. REGLAREA BRONHOMOTRICITĂȚII

Spre deosebire de căile respiratorii traheo-bronșice prevăzute cu inele cartilaginoase incomplete, bronhiolele cu diametrul mai mic de 1,5 mm prezintă sub mucoasă un strat de fibre musculare netede, dispuse

circular şi acoperite de fibre elastice şi de ţesut conjunctiv adventiceal de susţinere. Tonusul bazal al fibrelor musculare depinde de echilibrul realizat între factorii nervoşi şi umorali care tind să contracte sau să relaxeze musculatura bronşiolară. Aceasta se găseşte sub controlul permanent al inervaţiei simpatico-parasimpatice şi mediatorilor respectivi, pe de o parte, şi al aminelor biogene (histamină, serotonină), prostaglandinelor, leucotrienelor şi al hormonilor locali şi circulanţi, pe de altă parte.

Reactivitatea căilor aeriene poate fi testată la om prin determinarea modificărilor de rezistenţă la flux produse de inspirul unor doze progresive de substanţe bronhoconstrictoare (acetilcolină, histamină, metacolină). Astmaticii, fiind hiperreactivi, reacţionează prin creşterea rezistenţei căilor aeriene la doze mai mici de astfel de substanţe decât subiecţii normali, ca urmare a creşterii reactivităţii faţă de substanţele bronhoconstrictoare.

8.9.1. REGLAREA NERVOASĂ

Controlul nervos al bronhomotricităţii se realizează atât direct, cât şi reflex, cu punct de plecare la nivelul receptorilor din mucoasa căilor aeriene, prin intermediul fibrelor eferente simpatice, parasimpatice, purinergice şi peptidergice. Rolul principal în reglarea tonusului muscular bronşiolar revine inervaţiei parasimpatice. Fibrele postganglionare simpatice inervează mai mult vasele pulmonare şi glandele submucoase decât musculatura netedă bronşiolară propriu-zisă. Deşi ponderea inervaţiei simpatice a musculaturii bronşice la om nu este deplin stabilită, excitarea acesteia determină efecte bronhodilatatoare, cu participarea noradrenalinei ca substanţă mediatoare. Aceasta stimulează atât receptorii beta-adrenergici din musculatura bronşiolară, determinând bronhodilataţie, cât şi alfa-receptorii adrenergici bronhoconstrictori. Receptorii beta-adrenergici bronhodilatatori sunt sensibili mai ales la izoprenalină şi adrenalina eliberată de glanda medulosuprarenală sau administrată exogen. Unele filete simpatice ajung numai până la nivelul ganglionilor parasimpatici, exercitând efecte modulatoare în sens inhibitor asupra căii eferente vagale postganglionare.

Contrar simpaticului, prevăzut cu proprietăţi predominant dilatatoare, stimularea fibrelor parasimpatice provoacă o puternică bronhoconstricţie, prin intermediul acetilcolinei, ca mediator chimic. Eliberarea acesteia este potenţată de serotonină şi inhibată de noradrenalină şi prostaglandina E_2. Administrarea de substanţe blocante ale receptorilor M-colinergici (muscarinici), cum este atropina, din contră, relaxează bronhiolele, îndepărtând obstrucţia căilor aeriene inferioare de natură colinergică.

În ultimii ani s-au pus în evidenţă, la nivelul musculaturii netede bronşiolare, filete nervoase noradrenergice şi noncolinergice, denumite purinergice, de tipul celor prezente la nivel gastro-intestinal (Burnstock, 1982). Excitarea acestora relaxează musculatura bronşică contractată, fo-

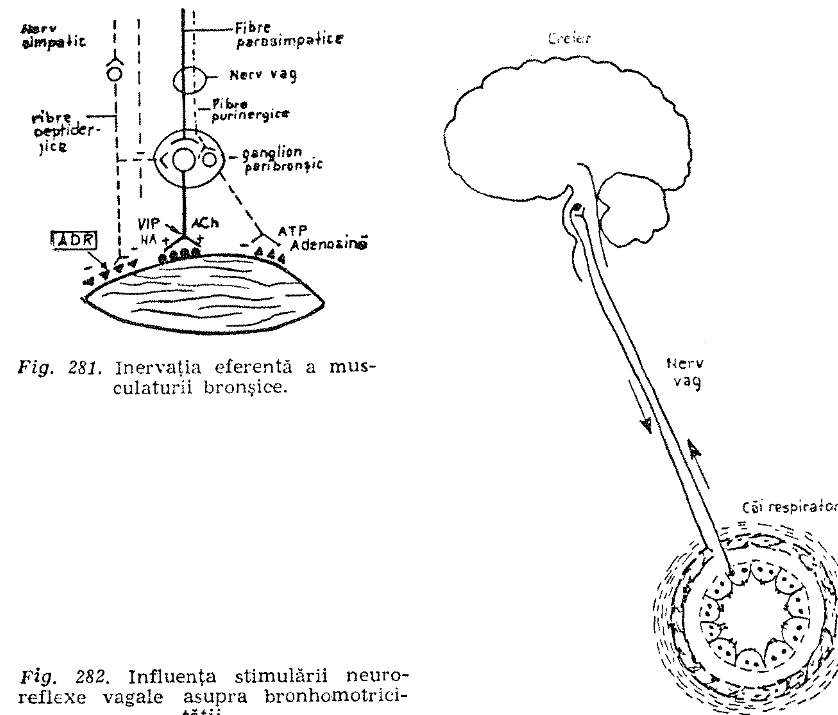


Fig. 281. Inervaţia eferentă a musculaturii bronşice.

Fig. 282. Influenţa stimulării neuro-reflexe vagale asupra bronhomotricităţii.

losind ca mediator chimic ATP sau adenozina rezultată din degradarea AMP cu ajutorul nucleotidazei. Schema inervaţiei eferente a căilor aeriene este prezentată în fig. 281.

Deşi mecanismul de producere a efectelor bronhodilatatoare ale fibrelor purinergice la om este insuficient cunoscut, alterarea acestora pare a fi unul din factorii cauzali ai creşterii reactivităţii căilor aeriene la astmatici. Problema este desigur mai complexă, întrucât conţinutul în autoanticorpi circulanţi specifici alfa-receptorilor adrenergici creşte în detrimentul celor anti-beta-adrenergici, la bolnavi cu astm bronşic (Fraser şi colab., 1984).

Prezenţa celulelor argirofile aparţinând sistemului APUD la nivelul căilor aeriene, secretoare de substanţă P, VIP, bombezină şi enkefaline (Cutz şi colab., 1981) ridică şi problema unei componente nervoase peptidergice locale, în afara celei purinergice modulatoare.

În timp ce substanţa P şi neurokinina sunt puternic bronhoconstrictoare şi stimulatoare ale secreţiei traheo-bronşice prin mecanismul eliberării de acetilcolină, VIP şi enkefalinele modulează în sens inhibitor efectele stimulării colinergice vagale.

Reglarea neuro-reflexă a tonusului musculaturii bronşice se produce predominant pe cale vagală, ca urmare a excitării receptorilor din submucoasa căilor aeriene şi transmiterii aferente a impulsurilor nociceptive la nucleul dorsal al vagului (fig. 282).

Iritaţia căilor respiratorii provocată de diverşi poluanţi determină reflexul de tuse şi bronhoconstricţie printr-un astfel de mecanism, eliberator de acetilcolină de la nivelul fibrelor eferente vagale.

8.9.2. REGLAREA UMORALĂ

Reglarea umorală a bronhomotricităţii este, ca şi cea nervoasă, sub influenţa a două categorii de factori, bronhoconstrictori şi bronhodilatatori. Dintre factorii umorali bronhodilatatori fac parte în primul rând catecolaminele circulante. În timp ce noradrenalina provine în proporţie de până la 90% din terminaţiile nervilor simpatici, adrenalina este secretată de ţesutul glandular medulosuprarenal. Acţionând mai mult asupra beta-receptorilor adrenergici, catecolaminele produc bronhodilataţie şi inhibarea secreţiei de substanţe bronhoconstrictoare de la nivelul mastocitelor, cum sunt histamina, prostaglandinele $F_2\alpha$ şi leucotrienele.

Prin acest mecanism, descărcările simpatico-adrenergice din timpul efortului fizic relaxează musculatura netedă a bronhiolelor, asigurând ventilaţia unor volume crescute de aer. La nivel celular, catecolaminele activează, prin intermediul receptorilor beta-adrenergici, adenilat ciclaza membranară şi sinteza de cAMP, prevăzut cu proprietăţi miorelaxante şi bronhodilatatoare.

La rândul său, cAMP este inactivat de către fosfodiesterază, asupra căreia acţionează în sens inhibitor teofilina şi eufilina. Inhibând inactivarea cAMP de către fosfodiesterază, acestea determină ameliorarea crizelor de astm prin mecanismul acumulării cAMP.

Din substanţele bronhoconstrictoare fac parte histamina, serotonina, SRSA, bradikinina, unele prostaglandine şi leucotriene, tromboxanii şi factorul de agregare plachetară (PAF). Histamina şi serotonina sunt eliberate de la nivelul mastocitelor, mai ales în timpul reacţiilor alergice aerogene produse de unele antigene sau substanţe iritante.

SRSA *(slow reactive substance of anaphylaxis)* este un amestec de leucotriene (LTC_4, LTD_4, LTE_4) bronhoconstrictoare. Acestea rezultă, împreună cu lipoxinele, din degradarea acidului arahidonic membranar de către 5- şi, respectiv, 15-lipoxigenaza. Din acelaşi precursor comun prezent în fosfolipidele membranare se formează, sub influenţa ciclooxigenazei, prostaglandinele A, E, D şi $F_2\alpha$, prostaciclinele şi tromboxanii. Toţi aceşti produşi de metabolizare ai acizilor graşi polinesaturaţi, de tipul acidului arahidonic sau prostanoic, acţionează asupra tonusului muscular bronşiolar, determinând bronhoconstricţie sau bronhodilataţie.

Astfel, în timp ce leucotrienele, tromboxanii şi prostaglandinele D şi $F_2\alpha$ sunt bronhoconstrictoare, prostaciclinele şi prostaglandinele A şi E sunt bronhodilatatoare. Concomitent cu influenţarea bronhomotricităţii, o parte din metaboliţii lipidici contribuie, prin acţiunea capilarodilatatoare, la producerea exsudatului inflamator şi la alterarea activităţii plachetare. La rândul lor, lipoxinele par implicate în inhibarea activităţii celulelor *killer*, iar PAF secretat de bazofile, neutrofile şi eozinofile participă atât la realizarea bronhoconstricţiei, cât şi a reacţiei inflamatorii locale.

În general, factorii reglării umorale acţionează sinergic cu cei nervoşi, prelungind în timp şi intensitate proprietăţile bronhodilatatoare sau constrictoare ale acestora. Astfel, tonusul bronhomotor este rezultatul interacţiunii unui complex de factori neuro-umorali sistemici şi locali. Efectele lor cumulative sau antagonice depind de reactivitatea musculaturii bronşice, densitatea receptorilor specifici şi natura excitanţilor direcţi sau reflecşi ai căilor aeriene, începând cu substanţele iritante şi sfârşind cu diversele alergene, ca factori de agresionare mastocitară şi eliberare a substanţelor mediatoare locale. Deficitul de receptori beta-adrenergici, de exemplu, a fost incriminat de unii autori (Szentivanyi, 1968) drept principala cauză a spasmului bronşic la astmatici. Odată cu descoperirea prostaglandinelor, leucotrienelor şi lipoxinelor în căile aeriene, s-a constatat că problema bronhomotricităţii normale şi patologice este complexă şi prezintă încă suficiente necunoscute.

8.10. FUNCŢIILE NERESPIRATORII ALE PLĂMÂNULUI

Plămânul reprezintă cea mai întinsă membrană biologică datorită suprafeţei mari a alveolelor pulmonare, de aproximativ 100—125 m^2. Mult timp, el a fost considerat ca organ exclusiv respirator. Prin poziţia sa de interfaţă între mediul extern şi cel intern, prin bogăţia de vase sanguine aparţinând circulaţiei sistemice şi nutritive, precum şi prin diversitatea structurilor celulare, plămânii îndeplinesc o serie de funcţii independente de cele respiratorii. Funcţiile nerespiratorii ale plămânilor pot fi grupate în trei mari categorii:

— funcţia antitoxică;
— funcţia metabolică;
— funcţii accesorii de rezervor sanguin, filtru, control volemic etc.

8.10.1. FUNCŢIA ANTITOXICĂ

Plămânul constituie nu numai o barieră împotriva pătrunderii în organism a diverselor substanţe şi particule, ci şi un organ prin care se pot realiza atât debarasarea de substanţe nocive, cât şi introducerea în organism a unor substanţe farmacodinamice. Astfel, funcţia antitoxică a plămânului se realizează prin următoarele procese:

— de apărare împotriva agresiunilor aerogene;
— de epurare a substanţelor volatile din sânge;
— de absorbţie a plămânului.

Apărarea împotriva agresiunilor aerogene constituie un mecanism de protecţie alveolară împotriva unor substanţe particulare, ca: pulberi

inerte, agenţi microbieni, substanţe antigenice, gaze toxice etc. Protecţia alveolară se realizează prin mijloace nespecifice şi specifice.

Mijloacele nespecifice de protecţie sunt reprezentate prin mecanisme fizice de filtrare şi epurare, dublate de mecanisme biochimice.

Mecanisme fizice. Particulele solide pătrunse odată cu aerul inspirat suferă un proces de filtrare aerodinamică, în urma căruia sunt depuse la nivelul mucoaselor nazo-faringiene şi traheo-bronşice. În nazofaringe sunt reţinute particulele mai mari de 10 μm, iar cele de 3—10 μm realizează un impact cu mucoasa traheo-bronşică, depunându-se pe aceasta.

Particulele de 1—3 μm pot depăşi bariera traheo-bronşică şi ajung în alveole, unde se vor depune prin sedimentare.

De la nivelul celor trei segmente — nazo-faringian, traheo-bronşic şi alveolar — particulele vor fi eliminate printr-un mecanism de epurare, reprezentat de *sistemul de transport ciliar,* întregit de *sistemul mecanic de transport bronhiolo-alveolar.*

Sistemul de transport ciliar este format din aparatul muco-ciliar, numit elevatorul muco-ciliar, datorită rolului său de îndepărtare a particulelor depuse la suprafaţa mucoasei. Aceasta conţine două tipuri de celule secretoare de mucus: celule epiteliale mucoase şi seroase. Secreţia lor este bogată în glicoproteine, lizozim şi imunoglobuline. La aceasta se adaugă secreţia glandelor submucoase. La rândul lor, celulele epiteliale ciliate sunt cele mai numeroase celule ale epiteliului bronşic. Fiecare celulă este formată dintr-un corp bazal şi un mare număr de cili ancoraţi în citoplasma celulară. Deplasarea lor într-o singură direcţie se datorește contracţiei filamentelor microtubulare sub influenţa energiei furnizate de hidroliza ATP. Mişcarea cililor cu direcţia dinspre interior spre exterior face ca mucusul de la suprafaţa căilor respiratorii să fie îndreptat spre exterior. Viteza de transport a particulelor este de 10—20 mm/min, astfel încât într-o oră se elimină 90% din substanţe.

Tusea şi strănutul împreună cu activitatea muco-ciliară asigură o parte din evacuare pe cale aeriană şi o parte pe cale digestivă, prin deglutiţia secreţiilor.

Sistemul mecanic de transport bronhiolo-alveolar realizează epurarea particulelor sedimentate în alveole şi este format din *surfactant* şi *macrofagul alveolar.* Surfactantul este pelicula tensioactivă secretată de pneumocitele de tip II ce acoperă suprafaţa alveolară, cu rol antiatelectazic protector şi de transport. El este format din fosfolipide tensioactive, având ca principal constituent 1,2-dipalmitoil lecitină. Datorită mobilităţii sale la suprafaţa peliculei de lichid alveolar, surfactantul este antrenat împreună cu particulele depuse spre exterior.

O parte din particulele depuse în alveole sunt captate de macrofagele alveolare, celule libere în număr de 2—3 la 10 alveole, cu rol de fagocitare şi epurare a particulelor. Epurarea poate fi interstiţială (intraparenchimatoasă) sau externă, prin mişcări ameboide ale macrofagului spre orificiul bronşiolar. Majoritatea macrofagelor ajung în căile aeriene

de eliminare, fiind înlocuite de noi celule, un număr oarecare revenind în parenchimul pulmonar. Epurarea bronhiolo-alveolară este lentă în comparaţie cu cea realizată de sistemul de transport expectorant la nivel traheo-bronşic, durând de la câteva zile până la câteva săptămâni.

Eficienţa funcţiei de apărare este evidenţiată de faptul că numărul bacteriilor în aerul expirat este mult mai mic decât în cel inspirat.

Mecanisme biochimice. În secreţiile bronşice şi în surfactant există compuşi biochimici cu acţiune asupra particulelor microbiene. Unii compuşi, precum lizozimul şi esterazele, acţionează ca enzime de suprafaţă. Alţii, ca enzimele lizozomale, transferinele bacteriene, α_1-antitripsina, kalicreina şi interferonul au efect inhibitor asupra dezvoltării florei microbiene. Existenţa interferonului conferă posibilitatea unei acţiuni exercitate de către macrofage asupra virusurilor inhalate.

În afara prelucrării metabolice nespecifice intrafagocitare, cu ajutorul hidrolazelor lizozomale în macrofagul alveolar, asupra florei microbiene acţionează şi factorii imunitari reprezentaţi de anticorpii neutralizanţi sintetizaţi de celule imunocompetente ale mucoasei bronşice. La distrugerea antigenului concură trei linii succesive de anticorpi: mucoasă, submucoasă şi intravasculară. Imunoglobulinele de secreţie, deşi sunt de tip IgA, se diferenţiază de cele serice, având o configuraţie deosebită. La nivelul submucoasei predomină imunoglobulinele: IgG şi IgM specifice.

În cazul unor agresiuni repetate asupra plămânului, blocajul exercitat de acesta în faţa particulelor aerogene creşte progresiv şi în paralel cu capacitatea de epurare şi fagocitare.

În agresiunile aerogene, mărimea şi structura chimică a particulelor prezintă importanţă mai mare decât densitatea acestora. Aerul inspirat conţine aproximativ 20 000 de bacterii pe m³ şi plămânul luptă împotriva acestora atât prin mijloace comune de epurare a particulelor, cât şi prin mijloace speciale antimicrobiene, de apărare specifică şi nespecifică.

Celelalte substanţe străine din aerul inspirat sunt metabolizate de către celulele Clara (celule epiteliale bronşiolare neciliate).

Epurarea substanţelor volatile din sânge este posibilă datorită faptului că membrana alveolo-capilară este permeabilă pentru acestea. În clinică, halena respiratorie este unul din semnele caracteristice ale acidocetozei diabetice (miros acetonic), în coma hepatică (miros caracteristic dat de metilmercaptan) sau mirosul de amoniac din coma uremică.

Alcoolul se elimină prin plămâni şi respiraţie, fapt folosit în medicina legală ca test al alcoolemiei la şoferi. Unii solvenţi organici, ca eterul, acetona, oxidul de azot, administraţi parenteral sau aplicaţi pe piele, se elimină prin respiraţie. În clinică, capacitatea de eliminare a substanţelor volatile prin plămâni se poate folosi în tehnicile de determinare a vitezei circulaţiei sanguine, a debitului cardiac şi a volumului pulmonar prin injectarea intravenoasă de eter.

Absorbţia la nivelul plămânului se realizează prin procesul de difuziune. S-a demonstrat că introducerea intratraheală de manitol sau in-

sulină face ca aceasta să ajungă în sânge de 24 de ori mai repede decât prin membrana intestinală. De asemenea, drogurile liposolubile străbat membrana alveolo-capilară de 40 de ori mai rapid ca pe cea intestinală și de încă două ori mai repede dacă administrarea se face sub formă de aerosoli. În terapeutică se folosește curent această cale de administrare a unor medicamente aerosolizate.

8.10.2. FUNCȚIA METABOLICĂ

Pe plan metabolic, plămânul este implicat atât în metabolismele glucidic, protidic și lipidic, cât și în metabolizarea unor hormoni și mediatori chimici cu deosebită importanță fiziologică și fiziopatologică.

În metabolismul glucidic, implicațiile plămânului au fost dovedite experimental prin determinarea consumului de glucoză pe preparate de celule izolate de plămân și prin dozarea arterio-venoasă a concentrației lactaților și piruvaților la intrarea și ieșirea din plămân. S-a stabilit că, deși plămânul reprezintă doar 2% din greutatea corporală, utilizează 4% din consumul total de glucoză al organismului. Acest consum mare se explică în parte prin aceea că macrofagul alveolar folosește energia rezultată din fosforilarea oxidativă, spre deosebire de celelalte macrofage, care utilizează glicoliza anaerobă.

În metabolismul lipidic, plămânul intervine prin trei procese: lipopexie, lipoliză și lipogeneză.

Lipopexia pulmonară este realizată prin filtrarea și reținerea în plămân de chilomicroni absorbiți în intestin. Se pare că aceștia sunt extrași din circulația venoasă pulmonară, unde au ajuns pe cale limfatică de la intestin. La câine, 35—48% din chilomicroni nu se găsesc nici în ficat, nici în țesutul adipos, ceea ce dovedește că au fost reținuți de către alte organe.

Lipoliza se produce în parenchimul pulmonar prin beta-oxidarea acizilor grași, producerea de radicali acetați și furnizarea unei mari cantități de energie folosită în procesul de lipogeneză. Lipoliza este mai crescută în perioadele postprandiale și poate fi inhibată prin derivați ai fenotiazinei.

Lipogeneza pulmonară constă în sinteza de fosfolipide la nivelul pneumocitelor bogate în mitocondrii. Sinteza de fosfolipide este posibilă prin consumul de acizi grași proveniți din alimentație și care, supuși beta-oxidării, furnizează energia necesară. Fosfolipidele intră în compoziția surfactantului, a cărui importanță a fost menționată, și care necesită a fi continuu înlocuit, deoarece se degradează rapid și este în cea mai mare parte eliminat pe cale muco-ciliară sau reabsorbit de celulele suprafeței alveolare. Ca substanțe biologic active de natură lipidică, plămânul sintetizează din acidul arahidonic al fosfolipidelor membranare mari cantități de prostaglandine, mai ales de tip E_1, E_2 și $F_2\alpha$, prevăzute cu acțiuni locale asupra musculaturii bronșice și circulației pulmonare.

Injectarea intravenoasă de prostaglandină $F_2\alpha$ la animal produce bronhoconstricție și creșterea rezistenței căilor aeriene, iar cea de prostaglandină E_1 și mai ales de E_2 produce bronhodilatație, chiar în condițiile administrării de histamină, serotonină sau ale excitării vagului, cu acțiuni puternic bronhoconstrictoare. Relaxarea bronșiolară este de zeci de ori mai eficientă dacă administrarea prostaglandinelor se face sub formă de aerosoli. Bronhodilatația prostaglandinică nu se exercită prin receptorii beta-adrenergici, deoarece nu este inhibată de propranolol. Și la om s-a constatat bronhoconstricție după inhalarea de prostaglandină $F_2\alpha$ și bronhodilatație urmată de creșterea VEMS la astmatici după administrare de prostaglandine E sub formă de aerosoli.

În afara prostaglandinelor, plămânii sintetizează prostacicline, tromboxani și leucotriene. În timp ce tromboxanii sunt agreganți plachetari și bronhoconstrictori, prostaciclinele sunt antiagregante și bronhodilatatoare moderate. La rândul lor, leucotrienele sunt puternic bronhoconstrictoare, SRSA eliberat în anafilaxie este un amestec de leucotriene C_4, D_4 și E_4. Ca și ficatul, plămânul este și loc de inactivare a lipidelor biologic active.

În metabolismul protidic, rolul plămânului se evidențiază prin posibilitatea de a sintetiza proteine. Prin utilizarea de aminoacizi marcați s-a observat stocarea în cantitate mare a acestora în plămân. S-a stabilit, printre altele, că la nivelul plămânului se găsesc celule specializate care sintetizează substanțe proteice complexe cu activitate biologică mare. În favoarea implicațiilor plămânului în metabolismul proteic pledează și bogăția de enzime de la acest nivel. Astfel, după țesutul cerebral, plămânul este cea mai bogată sursă de tromboplastină. Mari cantități de enzime proteolitice, de tipul kalicreinei și enzimei de conversie, se găsesc în plămâni.

Unele peptide vasoactive, ca angiotensina I sau bradikinina, sunt metabolizate cu ocazia traversării plămânului. Perfuzarea plămânului cu o soluție de angiotensină I, de exemplu, determină apariția de angiotensină II, pe lângă alți produși de degradare în lichidul colectat. Din soluția de perfuzie ce conține serotonină, noradrenalină, histamină și bradikinină, plămânul reține aproape în totalitate această ultimă substanță. Perfuzarea plămânului de pisică cu o soluție ce conține bradikinină a demonstrat că la o singură trecere a soluției prin plămân, 80% din acest polipeptid este captat și inactivat. Enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensină II face și oficiul de factor inactivant al bradikininei. Hipoxia acută scade activitatea enzimei respective, cu consecințe vasculare locale și generale. Creșterea spectaculară a enzimei de conversie imediat după naștere asigură creșterea presiunii în circulația pulmonară și deschiderea canalului arterial.

Totodată, evidențiindu-se o activitate locală întinsă a dopa decarboxilazei, se admite că în plămân se sintetizează și o oarecare cantitate de catecolamine. Pe de altă parte, prezența monoaminoxidazei, enzimă de degradare a adrenalinei și serotoniei, demonstrează că plămânul este un organ în care procesele de sinteză sunt întregite de importante procese de degradare.

8.10.3. FUNCȚIILE ACCESORII ALE PLĂMÂNULUI

Aceste funcții au rolul de a menține homeostazia organismului, deoarece prin plămân, în timp de câteva minute, trece întreaga cantitate de sânge a organismului.

Funcția de rezervor de sânge este asigurată de bogăția imensă a capilarelor circulației funcționale, plămânul conținând în condiții de repaus 10—12% din volumul total de sânge. Acesta suferă mari variații în raport cu distensibilitatea sistemului arterio-venos, controlată de substanțele vasoactive locale și generale.

Funcția de filtru al circulației pulmonare este îndeplinită prin capacitatea de a reține din circulație, pe lângă elemente figurate normale, și produși ca: hematii și leucocite aglutinate, coaguli de fibrină și grăsimi, mici emboli patologici sau celule tumorale.

După creștere și reținere, aceste particule sunt distruse de enzimele proteolitice conținute în cantitate mare de plămân.

Funcția de control al presiunii sanguine pulmonare este realizată fie prin echilibrul dinamic dintre inactivarea bradikininei, cu efect hipotensor, fie prin transformarea angiotensinei I în angiotensină II, cu efect puternic vasopresor, de către enzima de conversie care posedă și proprietăți bradikinazice.

Plămânul participă și la menținerea fluidității sângelui, atât prin capacitatea sa de rezolvare a cheagurilor sub acțiunea plasminei, rezultată din activarea plasminogenului, cât și prin sintetizarea unor mari cantități de heparină.

Funcția de reglare a balanței hidroelectrolitice: plămânul elimină prin respirație mari cantități de apă și căldură, suplinind la animalele lipsite de glande sudoripare secreția sudorală. Polipneea termică, de exemplu, este cunoscută la câine. Odată cu apa se elimină și mari cantități de electroliți, iar prin cei 15—30 osmoli de bioxid de carbon eliminați în 24 de ore participă, alături de organele de excreție, la menținerea constantă a reacției ușor alcaline a mediului intern.

8.11. FENOMENELE AUSCULTATORII PULMONARE

Mișcarea aerului prin sistemul de conducte aerifere produce în anumite condiții zgomote specifice. Cunoașterea atât a caracteristicilor normale ale acestora, cât și modificările pe care le comportă în cadrul diferitelor circumstanțe patologice sunt indispensabile pentru diagnosticarea afecțiunilor aparatului respirator. Trecerea aerului prin tubulatura bronșică, în timpul mișcărilor respiratorii, produce zgomote numai la modificările bruște de calibru. Aparatul respirator poate fi reprezentat ca un tub care are două puncte în care se creează aceste condiții. La nivelul orificiului glotic are loc prima micșorare bruscă a diametrului conductei aeriene, urmată de o lărgire evidentă (traheea). Aici se produce zgomotul glotic, sau laringo-traheal. La nivelul bronhiolei supralobulare se găsește o a doua strictură, urmată de o creștere a calibrului tubului respirator (lobulul cu alveole pulmonare), unde se ascultă murmurul vezicular. Mecanismul celor două zgomote respiratorii s-a probat și experimental. Astfel, secționarea traheei la un animal de experiență, sub cartilajul cricoid, determină dispariția primului zgomot, cu menținerea murmurului vezicular.

Dimpotrivă, păstrarea zgomotului laringo-traheal și dispariția murmurului vezicular apar după secționarea bilaterală a vagului, care produce o paralizie a sfincterului bronhiolelor supralobulare și în condițiile păstrării intacte a traheei.

Între aceste două puncte nu se mai creează situații care să favorizeze apariția de zgomote respiratorii, bifurcația, urmată de diminuarea calibrului bronhiolelor realizându-se în mod progresiv și uniform.

Zgomotul laringo-traheal se percepe anterior, în dreptul sternului, mai aproape de trahee, iar, pe fața posterioară a toracelui, în spațiul interscapulo-vertebral, mai aproape de linia mediană (coloana vertebrală). Durata și intensitatea acestui zgomot sunt mai accentuate în expir, dar tonalitatea sa este mai ridicată în timpul inspirului.

Acest zgomot diminuează progresiv, pe măsură ce auscultația se face mai departe de focarul maxim, fiind înlocuit treptat cu murmurul vezicular. Procesele patologice de condensare pulmonară pot amplifica acest zgomot, auscultația sa fiind posibilă în aceste situații și în zona corespunzătoare parenchimului.

Murmurul vezicular generat în zona bronhiolelor supralobulare este prezent dacă alveolele pulmonare și bronhiolele sunt permeabile. Se ascultă în ambele faze ale respirației, pe întreaga suprafață pulmonară, cu durată mai mare în timpul inspirului, deoarece numai în prima parte a expirului există zgomot respirator.

Cea mai importantă manifestare expiratorie este însă fonația.

8.12. FONAȚIA

Manifestările fonatorii sunt consecința vibrației corzilor vocale la trecerea aerului expirat sub presiune prin glota închisă. Semnalul acustic produs în timpul vorbirii sau cântatului este caracterizat prin doi parametri variabili, reprezentați de înălțimea sunetului și de structura lui fonetică, cu mecanisme de producere și localizare diferite. În timp ce mecanismul care realizează emisia și înălțimea sunetelor, denumit fonație, este localizat la nivelul laringelui, mecanismul care determină structura fonetică a sunetelor asigură articularea acestora în cavitatea orală cu rezonanță nazo-faringiană.

Laringele ca organ vibrator are o structură complexă, adaptată funcției respiratorii, pe de o parte, și fonatorii, pe de alta. Componenta vibratoare este reprezentată de corzile vocale, alcătuite din mușchii tiroaritenoidieni, țesut membranos și ligamentul vocal, dispuse între carti-

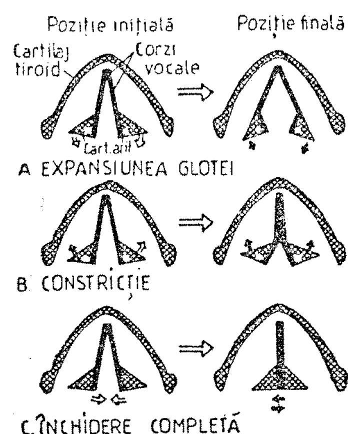


Fig. 283. Expansiunea și închiderea glotei.

lajul tiroid, anterior, și cartilajele aritenoide, posterior, având la bază cartilajul cricoid.

Cartilajele aritenoide, fiind situate în partea superioară a marginii posterioare a cartilajului cricoidian, se pot roti în jurul propriei lor axe, apropiindu-se sau îndepărtându-se unul față de altul.

Poziția și controlul gradului de întindere a corzilor vocale sunt realizate de către mușchii laringelui. Rolul acestora este de a ajusta deschiderea glotei și tensiunea corzilor vocale.

Astfel, contracția mușchilor cricoaritenoidieni posteriori, trăgând îndărăt cartilajele aritenoide, îndepărtează corzile vocale, expansionându-le. La rândul său, mușchiul aritenoid transvers apropie cartilajele aritenoide, favorizând vibrația lor în timpul expirului. În schimb, contracția mușchilor cricoaritenoidieni laterali, tracționând cartilajele aritenoide înainte și lateral, asigură respirația normală (fig. 283).

Tensiunea corzilor vocale este reglată de mușchii cricotiroidieni și elementele musculare ale acestora (mușchii vocali). Contracția lor controlează forma groasă sau subțire a corzilor vocale și diferitele tipuri de fonație. Mucoasa laringelui are rol de protecție, asigurând umezirea și purificarea aerului inspirat. Inervația este de origine vagală, fiind asigurată din punct de vedere senzitiv de nervul laringian superior, iar din punct de vedere motor de către laringeul inferior, ram al nervului recurent.

Mecanismul fonației. Prima etapă în realizarea emisiei de sunete, vorbirii sau cântatului o reprezintă pregătirea pentru expir. În această primă etapă, glota este închisă sau ușor întredeschisă. În consecință, presiunea subglotică crește progresiv, ca urmare a micșorării volumului cutiei toracice din timpul expirului. Valorile acestei presiuni sunt in mod normal de 4—6 cmH_2O, dar pot să ajungă până la 20 cmH_2O sau chiar mai mult, determinând împingerea laterală a corzilor vocale. Ca urmare, aerul trece prin glota strâmtorată spre cavitatea nazo-faringiană, cu o viteză mult mai mare decât la nivelul traheei, determinând vibrațiile corzilor vocale.

Fluxul rapid al aerului creează un vacuum parțial între corzile vocale, din cauza fenomenului Bernouilli, care, ducând la scăderea presiunii, reînchide glota și procesul de oscilație a corzilor reîncepe, odată cu creșterea presiunii subglotice. Întreruperea curentului de aer cu frecvența ritmului oscilațiilor determină frecvența sunetului emis.

Numărul închiderilor și deschiderilor glotei pe unitatea de timp, adică frecvența fundamentală a sunetului, depinde atât de tensionarea corzilor vocale, cât și de presiunea subglotică. Ambii parametri pot fi modificați de către musculatura laringelui și toracelui. Astfel, cu cât tensiunea la nivelul corzilor vocale (ori presiunea subglotică) este mai mare, cu atât frecvența sunetului produs va fi mai înaltă și, în consecință, frecvența sunetului emis în timpul vorbirii sau al cântatului poate fi modificată voluntar. La rândul lor, particularitățile anatomice individuale (de exemplu, lungimea corzilor vocale) determină variații în comportamentul oscilator, făcând posibilă clasificarea vocilor în bas, tenor, alto și soprană.

Producerea și menținerea aceluiași ton implică coordonarea extrem de fină a activității mușchilor care participă la realizarea sa.

Un rol deosebit îl au, în această situație, atât proprioceptorii de la nivelul mușchilor și mucoasei laringiene, cât și mecanismele de *feed-back* auditiv. Modificarea intensității tonului, cu menținerea constantă a frecvenței, poate avea loc numai prin relaxarea mușchiului cricotiroidian. Această relaxare este obligatorie pentru a compensa creșterea presiunii subglotice și a antrena o ușoară modificare de frecvență. Astfel de modificări au fost evidențiate prin înregistrări electromiografice din mușchii respectivi.

Importanța mecanismului de *feed-back* auditiv este evidențiată în situațiile de surditate congenitală, când vorbirea nu poate fi învățată.

În cazul vorbirii în șoaptă, corzile vocale nu oscilează. Ele se mențin lipite una de alta, lăsând doar o mică deschidere triunghiulară în zona cartilajelor aritenoide. Trecerea aerului prin această porțiune intercartilaginoasă a fantei glotice produce un zgomot care poate fi folosit pentru articulare și astfel se produce vocea șoptită.

Articularea sunetelor. În laringe, producându-se sunete nearticulate, vocea articulată se obține prin modificarea acestora la nivelul cavității bucale, al faringelui și al cavităților nazale. Trei organe principale participă la articularea sunetelor. Acestea sunt: buzele, limba și palatul moale.

După ce iese din glotă, aerul străbate cavitățile: faringiană, bucală și nazală. În timpul vorbirii, aceste regiuni suferă o serie de modificări care contribuie la realizarea sunetelor articulate.

Astfel, nazo-faringele și părțile adiacente, putând fi separate de oro-faringe prin vălul palatin, modifică configurația cavității bucale atât prin schimbarea poziției limbii și obrajilor, cât și prin participarea musculaturii de la nivelul palatului moale. La rândul său, limba poate realiza un perete despărțitor, creând două compartimente la nivelul cavității bucale.

Spațiile tractului vocal au o frecvență naturală, proprie, dependentă de configurația lor momentană. Când frecvențele naturale ajung în tractul vocal de rezonanță, se produce o amplificare deasupra intensității prag, astfel încât ele devin auzibile. Rezonatorii sunt reprezentați de gură, nas, sinusurile nazale asociate, faringe și chiar de cavitatea toracică. Fiecare din aceștia poate avea configurații diferite, oferind tractului

vocal posibilitatea să realizeze frecvențe naturale variabile. Calitatea vocii articulate depinde de aceea a rezonatorilor.

Pentru fiecare articulare, există o poziție particulară a pomeților, limbii, vălului palatin, specifică benzii de frecvență și, astfel, sunetul articulat se aude în momentul când cavitățile devin rezonante. Benzile de frecvență caracteristice diferitelor poziții se numesc tonuri. Ele depind numai de configurația tractului vocal și nu de sunetele produse de laringe.

Fenomenul de rezonanță reprezintă factorul esențial în articularea sunetelor. Acest lucru poate fi dovedit experimental prin înlocuirea aerului cu heliu. În aceste condiții, proprietățile rezonatoare ale tractului vocal sunt alterate, vorbirea devine de neînțeles și chiar oscilațiile corzilor vocale nu mai sunt variabile.

Numeroase alte condiții normale și patologice pot altera fonația și vorbirea articulată. Acestea pot fi obiectivate cu ajutorul tehnicilor electro-fiziologice de explorare a fonației, de tipul electrologografiei, care constă în înregistrarea oscilografică simultană a cuvintelor și vibrațiilor corzilor vocale. În timp ce oscilografia cuvintelor înregistrate magnetic (fonogramă) oferă indicații asupra amplitudinii, frecvenței, timbrului și duratei sunetelor, glotografia întregește tabloul informațiilor oferite de electrologografie cu date asupra mișcărilor corzilor vocale. Astfel se pot obiectiva diversele tipuri de disartrii (neurologice, psihiatrice etc.), evoluția lor și eventualul beneficiu terapeutic.

9. FIZIOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

9.1. ALIMENTAȚIA

Alimentația, factor fundamental de mediu. Alimentele constituie principala sursă de energie indispensabilă diverselor forme de activitate vitală.

Viața nu poate fi concepută fără necesitatea încorporării substanțelor nutritive, pe seama cărora se desfășoară procesele vitale. Asimilarea și dezasimilarea continuă, prin transformarea și metabolizarea substanțelor nutritive, oferă materiei vii atât energia necesară întreținerii vieții în condiții de repaus și efort, cât și elementele materiale necesare refacerii structurilor celulare uzate.

Ca factor fundamental de mediu, alimentația este știința relațiilor biologico-medicale dintre produsele alimentare și om, în toată complexitatea lor.

Socotită de unii autori ca cel mai important factor de mediu, alimentația are o influență considerabilă asupra organismului, influență care, cel mai frecvent, nu-și dezvăluie efectele întotdeauna imediat, ci cumulativ în timp.

Prin conținutul în trofine (principii alimentare), produsele nutritive îndeplinesc un rol plastic, energetic și funcțional.

Între trofinele absorbite din tubul digestiv și cele plasmatice, ca și între acestea și cele tisulare, există un echilibru dinamic.

Pentru realizarea unui bilanț echilibrat, între ceea ce omul metabolizează și pierde și ceea ce el primește din mediul ambiant, este necesară o condiție de bază, și anume, ca rația alimentară să conțină toate trofinele esențiale și în cantitate suficientă.

Când mediul îi oferă un aport alimentar optim, organismul poate constitui depozite importante pentru unele trofine (lipide, vitamine hidrosolubile etc.) sau mai puțin importante (glucide, elemente minerale, mai puțin sigur proteine).

Numeroase experimente și observații din ultimele decenii au infirmat teoria *self*-selecției, după care omul reușește să se alimenteze fiziologic (adecvat). Studii aprofundate au demonstrat că, la animal, capacitatea de discriminare între produsele alimentare incomplete în trofine sau chiar nocive și cele utile se instalează progresiv și prin comparații, un rol determinant jucându-l proprietățile organoleptice ale produselor alimentare. Astfel, dacă șobolanilor li se oferă diferite alimente separat, ei își alcătuiesc un regim echilibrat, în concordanță cu necesitățile. Mai mult, șobolanii cu tulburări endocrine experimentale

își selectează alimentele în sensul captării elementului care lipsește (animalele suprarenalectomizate aleg alimentele ce conțin multă sare, iar cele paratiroidectomizate pe cele bogate în calciu). La om nu s-a putut pune în evidență un astfel de mecanism. Dimpotrivă, criteriile subiective (gust, aromă etc.) pot face ca libera alegere a produselor alimentare să nu fie corespunzătoare necesarului nutritiv, iar mecanismul realizator al selecției să fie altul decât nevoia metabolică; de aceea, rația alimentară stabilită pe baze științifice devine net superioară celei lăsate la libera alegere a individului.

Mai mult decât atât, alimentația fiziologică, ca știință, caută nu numai să apere organismul de efectele unui aport alimentar neadecvat, ci îi menține și crește vigoarea, performanța fizică și intelectuală, fertilitatea, longevitatea, capacitatea de reacție și adaptare.

9.1.1. NECESARUL CALORIC AL ORGANISMULUI

Atât condițiile de mediu, cât și reacțiile adaptative ale organismului la solicitări impun un necesar energetic care variază în limite largi, de la individ la individ, și chiar la același subiect, în funcție de particularitățile genetice și de starea fiziologică momentană.

Metabolismul, din punct de vedere termodinamic, se desfășoară pe baza unei relații cantitative, în care sunt implicate patru variabile: travaliul (L), pierderea de căldură (C_p), depozitarea de energie (E_d) și aportul exogen (A_e). În acest caz, $A_e = L + C_p + E_d$.

Dacă aportul exogen depășește suma travaliului și pierderii de căldură, excesul se depozitează. Dimpotrivă, în cazul în care aportul exogen este inferior sumei travaliului și pierderii de căldură, organismul va apela la rezervele de creștere depozitate, micșorându-le.

În condiții de veghe, neutralitate termică (îmbrăcat 22°C și dezbrăcat 28°—30°C), repaus fizic și psihic, nevoile energetice bazale sunt de 1 kcal/kg corp și oră, ceea ce pentru un adult de 70 kg corespunde la 1 680 kcal/24 de ore.

Raportate la suprafața corporală, acestea vor varia între 36 și 55 kcal/m² și oră, în funcție de sex și vârstă.

La acest necesar bazal se adaugă 250—350 kcal/24 de ore pentru necesitățile igienice zilnice, 300—400 kcal/24 de ore pentru deplasarea în afara locuinței și 75—400 kcal/oră pentru diferite solicitări fizice. La valoarea consumului energetic se mai adaugă acțiunea dinamic specifică a alimentelor (ADS), care reprezintă energia consumată în timpul digestiei și asimilării hranei și care variază în funcție de factorul nutritiv utilizat, fiind mai mică în cazul lipidelor și glucidelor (+4)—(+6) și mai mare în cazul proteinelor (+30%), în medie +10%. Necesarul energetic de activitate este la sexul feminin, în general, cu aproximativ 10—15% mai mic decât la bărbat. Activitatea desfășurată în cursul procesului productiv de 8 ore va adăuga încă un minimum de 500 kcal pentru activitate de birou. Aceasta va duce la 2 400—2 500 kcal/24 de ore necesare vieții sedentare a adultului.

Dacă subiectul efectuează o muncă fizică, necesitățile energetice vor crește proporțional cu intensitatea acesteia. Astfel:

— munca fizică ușoară: 50— 90 kcal/oră sau 400—700 kcal/8 ore
— munca fizică moderată: 100— 150 kcal/oră sau 700—1 000 kcal/8 ore
— munca fizică grea: 150 kcal/oră sau de la 1 100 kcal/8 ore în sus.

În funcție de intensitatea efortului, nevoile calorice cresc până la 4 500—5 000 kcal în condițiile efortului greu, sau chiar până la 6 000 kcal/24 de ore în efortul istovitor. Având în vedere că este greu să se țină seama de multitudinea de factori care influențează metabolismul energetic din 24 de ore, precum și faptul că populațiile sunt formate din grupe cu particularități fiziologice și de efort diferite, FAO (Organizația pentru alimentație și agricultură) a stabilit un „tip de referință" mediu ce este reprezentat de un subiect, de 25 de ani, cu greutatea corporală de 65 kg, trăind într-un climat cu temperatură medie anuală de 10°C și 8 ore de muncă, fără efort fizic obositor. Necesitățile în calorii pentru acest standard sunt de 3 000 kcal (2 700 kcal pentru femeie).

Aceste nevoi scad cu vârsta, astfel: 3% pentru fiecare deceniu până la 45 de ani, 7,5% între 45—65 de ani, iar între 65—75 de ani cu 10%. Peste această vârstă nu mai este indicată micșorarea aportului caloric.

Pentru copii, necesitățile calorice sunt diferențiate, de asemenea, pe grupe de vârstă, astfel:

— sugarii 0—1 an: 110—80 kcal/kg corp/zi (descrescător de la trimestrul I la trimestrul IV);
— copii între 1—3 ani: 80—90 kcal/kg corp/zi;
— copii între 4—6 ani: 70—80 kcal/kg corp/zi;
— copii între 7—12 ani: 60—70 kcal/kg corp/zi;
— adolescenți 13—19 ani: 55—60 kcal/kg corp/zi la băieți și 50—55 kcal/kg corp/zi la fete.

Indiferent de particularitățile satisfacerii necesarului variabil de energie, alimentația trebuie să asigure un aport minim al celor șapte grupe de alimente: glucide, lipide, proteine, vitamine, minerale, apă și celuloză.

Necesarul de glucide al organismului. Ingestia de glucide este legată direct de rolul lor ca sursă energetică la care organismul apelează în primul rând. Glucidele constituie sursa principală energetică a țesutului nervos și muscular (1 g=4,1 kcal).

Glucidele reprezintă sursa de bază a realizării ciclului citric și, în același timp, exercită o acțiune proteinprotectoare (de cruțare a proteinelor), având în vedere că, în prezența glucidelor, organismul nu apelează la structurile proteice în scop energetic.

Un minimum de glucide este necesar în vederea degradării normale a lipidelor; în absența acestora lanțul metabolic lipidic este viciat și apare acidoza prin corpi cetonici și incomplet oxidați.

Necesarul glucidic minim este de 100 g/24 de ore.

În mod normal ele trebuie să asigure 60—65% din valoarea calorică a rației alimentare. În acest fel, alimentația unui adult va conține glucide în cantitate de 6 g/kg greutate corporală/24 de ore, ceea ce înseamnă 380—400 g/24 de ore.

Aportul de glucide care depășește frecvent valoarea de 70% din totalul caloric al rației alimentare suprasolicită pancreasul, ducând la epuizarea sa funcțională în ceea ce privește secreția de insulină.

Nevoile de glucide pot varia cu vârsta și starea fiziologică a organismului: la copii necesarul este de 300—500 g/zi, la persoanele în vârstă de 200—300 g/zi, iar în raport cu efortul fizic cerințele pot ajunge la solicitare intensă, până la 500 g/zi.

Glucidele alimentare sunt de origine vegetală (cereale, paste făinoase, cartofi, pâine, fructe) și animală (lapte, ficat, carne etc.).

În același timp, glucidele se pot prezenta în alimentație sub formă de polizaharide (de exemplu, făinoase) sau sub formă rafinată, solubilă, cu moleculă mică: glucoză, zaharoză, levuloză etc. (de exemplu, produsele zaharoase).

Este important ca zaharurile solubile să nu depășească raportul de 1/4 din rația totală de glucide sau 7—10% din valoarea calorică totală a rației, având în vedere aportul lor caloric important, ca și absorbția rapidă și în cantitate mare (adevărat stres glicemic) ce suprasolicită mecanismele neuro-endocrine de reglare și control al glicemiei.

În cazul lipsei din alimentație a glucidelor, rezervele organismului fiind foarte reduse (370 g echivalând cu 1 500 kcal), 80—87% din trebuințele energetice minime (1 500—1 700 kcal/24 de ore) sunt acoperite prin lipide din rezervele organismului, a căror oxidare se face în acest caz incomplet.

Alimentația exagerată cu glucide poate duce, pe de o parte, la carență de vitamina B_1, întrucât metabolizarea glucidelor necesită această vitamină, iar, pe de altă parte, aportul excesiv de făinoase, prin conținutul bogat în fitină, poate spolia organismul de calciu (formare de fitați de calciu insolubili, ce se elimină prin excrețiile organismului). Între necesarul glucidic și lipidic trebuie păstrat raportul de 4/1, de importanță deosebită pentru realizarea rezistenței organismului față de diverse noxe chimice (funcția antitoxică a ficatului).

Necesarul de lipide al organismului. Aportul de lipide este important atât pe plan energetic, cât și plastic, precum și ca sursă de acizi grași esențiali (linolenic, linoleic și arahidonic) și de vitamine liposolubile. În condițiile efortului fizic intens, lipidele reprezintă furnizorul ideal de energie prin marea lor valoare calorică (1 g lipide generează 9,1 cal).

Lipidele din organism pot proveni atât din sursă exogenă alimentară, cât și prin sinteza proprie din glucide și proteine.

Aportul normal de lipide poate varia între limitele de 15—35% din aportul caloric total pe zi, sau de la 30 la 110 g/zi pentru o rație de 3 000 kcal/zi, adică în medie 1 g/kg greutate corporală în 24 de ore.

Introduse în organism, lipidele pot lua următoarele căi: catabolizare, transformare în glucide sau acizi aminați, reînnoirea lipidelor de constituție, depunere sub formă de rezerve mobilizabile.

O importanță particulară o prezintă aportul de acizi grași esențiali, care sunt indispensabili desfășurării proceselor metabolice și care nu pot fi sintetizați de organism în măsura nevoilor pentru menținerea creșterii și troficității.

Ei sunt implicați în formarea moleculelor de lipide complexe, esterificarea colesterolului, în formarea membranelor celulare, în reacțiile de oxido-reducere, în formarea unor enzime, în funcția tiroidiană etc.

Lipidele de origine exogenă au valori nutritive diferite, atât în ceea ce privește conținutul în acizi grași esențiali, cât și raportul dintre acizii grași saturați și nesaturați.

Astfel, grăsimile animale, cu excepția uleiurilor de pește și mamifere acvatice, sunt în general mai sărace în acizi grași esențiali decât cele vegetale (floarea soarelui, soia, arahide).

Pentru utilizarea normală a grăsimilor se recomandă ca raportul dintre acizii grași nesaturați și acizii grași saturați să fie la paritate sau supraunitar, ceea ce, de fapt, se realizează când cel puțin 1/3 din rația de lipide este reprezentată prin uleiuri vegetale bogate în acizi grași esențiali (formula propusă de Keys: 1/3 acizi grași saturați + 1/3 acizi grași nesaturați + 1/3 acizi grași polinesaturați).

Insuficiența de lipide în alimentație duce la apariția unor manifestări nespecifice de denutriție generală (emaciere) și la tulburări de termoreglare.

Excluderea lipidelor din alimentație oprește creșterea, predispune la necroze distale, emaciere, leziuni renale și moarte timpurie.

Creșterea aportului de lipide peste limita maximă determină ca efecte imediate micșorarea randamentului la efortul fizic, apariția fenomenelor de oboseală și intensificarea acidozei din cursul activității musculare intense; în cazul ingestiei crescute de lipide timp îndelungat, apar efectele hipercolesterolemiante și aterogene. Variațiile aportului în funcție de vârstă trebuie să țină seama de faptul că la copii necesarul de lipide este mai crescut, aproximativ 2—3 g/kg/zi (nevoi mai mari de acizi grași esențiali), iar la cei vârstnici, de scăderea ingestiei (odată cu reducerea proceselor metabolice și cheltuielilor energetice) până la 0,6—0,9 g/kg/zi.

În condiții de efort fizic intens sau de temperatură scăzută (ambele cazuri mărind cheltuiala de energie), proporția de calorii furnizate de lipide poate ajunge până la 35% din totalul caloric zilnic.

Alături de necesarul lipidic propriu-zis se situează și aportul unor factori lipotropi, cum este colina, ale cărei surse principale sunt metionina, betaina și lecitina.

Acțiunea acestor factori constă în formarea complexelor fosfolipidice cu rol permisiv în sinteza și degradarea lipidelor, lipsa lor ducând la încărcarea grasă a ficatului.

Necesarul de proteine al organismului. Proteinele constituie suportul structural al țesuturilor (20%), sinteza proteică fiind factorul fundamental al vieții. Ele intră, de asemenea, în constituirea anticorpilor, hemoglobinei, enzimelor și hormonilor.

Un individ adult pierde prin catabolizare 70 g proteine/zi.

Necesarul proteic acoperă nevoile atât energetice, cât și plastice ale organismului.

Sub aspect energetic, acesta este important în măsura în care proteinele sunt metabolizate pe cale glucidică, cu eliberarea în același timp de grupuri aminice, inactivate de ficat prin funcția ureopoietică. Utilizarea proteinelor ca substrat energetic are loc numai în cazul în care aportul de glucide este foarte redus.

Proteinele reprezentând suportul structural al vieții, rolul esențial al acestora este cel plastic.

În acest cadru se realizează reînnoirea continuă a structurilor proteice celulare degradate, a proteinelor pierdute prin secrețiile glandulare exocrine și endocrine, descuamarea epitelială, distrugerea de celule sanguine, reacții imunitare etc.

Necesarul proteic îmbracă un aspect cantitativ și calitativ.

Necesarul cantitativ. Echilibrul dinamic dintre aport și utilizare se apreciază pe baza bilanțului azotat (diferența dintre azotul ingerat și cel eliminat prin excreție sau pierderi — transpirație, descuamare etc.). Nevoile cantitative de proteine se exprimă în nevoia de azot minim teoretic și este egală cu 0,30—0,35 g/kg/24 de ore; nevoia de azot minim de întreținere, definită ca aport minim proteic necesar menținerii echilibrului bilanțului azotat în limite fiziologice, este egală cu 1 g/kg/24 de ore; nevoia de azot optim fiziologic, cu ajutorul căreia individul răspunde în bune condiții la diferite grade de solicitare în activitatea fizică și la diverse stări de mediu ambiant, este egală cu 1,4 g/kg/24 de ore (100 g/24 de ore) sau 12,5% din rația calorică totală zilnică.

Pierderile de compuși azotați prin transpirație sunt infime, iar prin fecale pierderea este constantă, de 1,2 g/zi, indiferent de aportul proteic. Aceasta atrage atenția asupra importanței variațiilor eliminării de azot pe cale renală.

În condiții de sănătate și solicitări obișnuite ale organismului, bilanțul azotat este echilibrat la adulți. La organismele în creștere sau în convalescență, bilanțul este în favoarea aportului azotat, iar la organismele în suprasolicitare, bilanțul este în favoarea eliminării azotului.

Necesarul calitativ. Valoarea nutritivă a proteinelor nu constă doar în aportul cantitativ, ci și în cel calitativ al proteinelor, oglindit în conținutul de aminoacizi esențiali.

Aminoacizii, componente fundamentale ale proteinelor, sunt clasificați în neesențiali (sintetizabili în organism) și esențiali (nesintetizabili în organism). Aportul proteic trebuie să acopere în primul rând necesarul de aminoacizi esențiali, cu aceeași obligativitate ca cea pentru asigurarea cantității de acizi grași esențiali, vitamine și oligoelemente. Deficitul sau lipsa lor va determina tulburări de creștere și dezvoltare la copii și în refacere la adulți. Cei 10 aminoacizi esențiali sunt: treonina, arginina, histidina, valina, leucina, izoleucina, lizina, metionina, fenilalanina și triptofanul, fiecare cu rol metabolic și funcțional distinct. Astfel, treonina și izoleucina favorizează absorbția la nivel intestinal a altor aminoacizi, valina asigură menținerea funcționalității ficatului, testiculului, timusului și suprarenalelor, iar metionina este necesară creșterii și dezvoltării, fiind singura sursă de grupări metil în organism și, totodată, factor lipotrop. La rândul său, lizina contribuie la creșterea osoasă și la menținerea funcțiilor genitale feminine, fenilalanina asigură metabolismul tirozinei, noradrenalinei și adrenalinei, în timp ce triptofanul, prin metaboliții săi, întreține formarea de compuși chinurenici, pigmenți și serotonină.

Aminoacizii arginină și histidină sunt, de asemenea, necesari organismului uman, sintetizându-se în cantități mici, în condițiile unui exces de acizi aminați esențiali. Histidina este precursorul histaminei și, totodată, participă la sinteza hemoglobinei și acizilor nucleici, iar arginina are rol esențial în urogeneză și în sinteza proteinelor plasmatice. Aminoacizii esențiali găsindu-se în carne în proporție apropiată celei din organismul uman, aportul proteic trebuie să asigure suficiente proteine de origine animală (40%).

Unele proteine aduc un aport sărac în aminoacizi. Astfel, zeina (proteina din porumb) nu conține lizină și triptofan, gelatina este lipsită de tirozină și triptofan, ceea ce face ca aceste proteine să fie considerate incomplete. La stabilirea regimurilor alimentare se vor avea, deci, în vedere proporțiile optime ale tuturor aminoacizilor esențiali din alimente, disponibilitatea lor simultană, în funcție de gradul de digerabilitate a proteinelor ingerate.

În acest sens, proteinele alimentare au fost împărțite în trei clase, în funcție de conținutul în acizi aminați. Astfel, în clasa I intră proteinele ce conțin toți acizii aminați esențiali și în proporții optime (proteine de origine animală: ovovitelina, ovalbumina, globulina, cazeina etc.); din clasa a II-a fac parte proteinele ce conțin toți acizii aminați esențiali, dar nu în proporție corespunzătoare, 1—3 găsindu-se în cantități mai reduse, fapt ce limitează (factori limitanți) utilizarea celorlalți (glutenina și gliadina din cereale, legumelina din leguminoase uscate etc.); clasa a III-a este constituită din proteine în care 1—2 aminoacizi esențiali, mai ales de tipul triptofan, lizină, absentează (zeina, gelatina).

Valoarea biologică a proteinelor din clasa I este dată și de procentul înalt de azot reținut, net mai bun pentru proteinele animale decât pentru cele vegetale; de aceea, raportul dintre proteinele animale și vegetale trebuie să fie corespunzător, adică minimum 35% (de preferat 40—50%) din proteine să provină din proteine de origine animală.

Factorii care influențează necesarul plastic pot fi grupați, ca și la necesarul energetic, în: *a)* factori externi reprezentați de solicitările fizice și aport și *b)* factori interni, reprezentați de vârstă și sex.

Solicitarea fizică influențează bilanțul azotat numai în măsura în care devine epuizantă, consumptivă. Nici efortul intelectual nu reclamă un aport proteic crescut, decât în cazul suprasolicitărilor (oboseală, surmenaj). S-a remarcat că reducerea orelor de somn, ca și mobilizarea maselor musculare negativează bilanțul azotat, solicitând un aport proteic crescut. În astfel de cazuri, acesta poate atinge 1,5—2 g pe kg corp/zi. Și aportul energetic al alimentației influențează bilanțul azotat, antrenând, în cazul insuficienței, creșterea eliminării azotate. Adăugarea unui aport crescut de glucide și lipide ameliorează rapid echilibrul azotat.

Diferite boli cresc necesarul proteic al organismului, fie prin intensificarea metabolismului și pierderile de materiale azotate proprii (sânge, limfă etc.), fie datorită tulburărilor de digestie proteică. Procesele inflamatorii care însoțesc afecțiunile acute sau cronice, solicitând reacțiile nespecifice sau specifice imunitare, intensifică, de asemenea, pierderile azotate.

Sexul influențează numai în anumite perioade bilanțul azotat: menstruație, sarcină, lactație. În aceste perioade, pierderile și, deci, necesarul devin mai mari, reclamând o creștere uneori substanțială a nevoilor proteice. Astfel, în menstruație se consideră necesar un aport între 1,5—3,3 g proteine/kg și zi, în sarcină 2 g proteine/kg corp și zi, iar în timpul alăptării 2—2,2 g proteine/kg corp și zi.

Vârsta influențează bilanțul proteic în perioadele de creștere și dezvoltare. Dacă pentru adultul de 70 kg, în condițiile unor solicitări obișnuite, este necesar 1 g/kg corp și zi, în perioadele de creștere nevoile proteice sunt mult mai mari: 4—6 g/kg și zi la nou-născutul imatur, 3 g la sugar, 2 g la copil între 1—15 ani, 1,5 g la pubertate.

La bătrâni, cantitatea de proteine necesare este, de asemenea, crescută, 1,5 g/kg corp și zi, întrucât dificultățile de masticație creează anorexie și preferință pentru alimentele glucidice moi. Un factor esențial al aportului proteic corespunzător îl reprezintă și asigurarea cantităților normale de vitamine și minerale absorbite.

Necesarul de vitamine al organismului. Vitaminele, prin participarea lor la catabolism ca biocatalizatori, stimulează reacțiile de oxidare, anabolice și morfogenetice, intrând alături de enzime și hormoni în grupa de substanțe active.

Vitaminele liposolubile A, D, K și E presupun prezența grăsimilor, pentru a fi vehiculate, și a sărurilor biliare, pentru asigurarea absorbției.

Vitaminele hidrosolubile — complexul B, vitamina PP, vitamina H, acidul pantotenic, acidul folic, vitamina C — participă, în general, în structura coenzimelor implicate în reacțiile catalitice de oxido-reducere eliberatoare de energie sau în sintezele asimilatoare.

Rolul fiziologic al vitaminelor și necesarul zilnic sunt prezentate în tabelul XXIV.

Necesarul de minerale al organismului. Un important rol funcțional este asigurat în alimentație de către minerale (sodiul, potasiul, calciul, fosforul, magneziul) care intră în compoziția tuturor structurilor și umorilor organismului, ca și în majoritatea reacțiilor catalitice, al căror aport și bilanț echilibrat sunt indispensabile desfășurării proceselor metabolice.

TABELUL XXIV

Rolul fiziologic al vitaminelor și necesarul zilnic

Vitamine	*Rol fiziologic*	*Necesar zilnic*
	Vitamine liposolubile	
Vitamina A	— menținerea troficității epiteliilor în creștere; — procesul vederii (formarea retinenului); — funcția de reproducere (dezvoltarea și funcția ovarului, fertilitatea, potența sexuală, mobilitatea spermatozoizilor)	Adult: 5 000 U.I., din care 1/3 caroten Pubertate, adolescență, graviditate: 6 000 U.I.
Vitamina D	— stimularea absorbției intestinale a calciului și indirect a fosforului; — stimularea fosforilării oxidative; — transformarea fosforului organic în fosfor anorganic; — creșterea eliminării de calciu	Adult: 400—600 U.I. Sarcină, lactație: 600—800 U.I.
Vitamina K	— în prezența vitaminei K se elaborează protrombina, proconvertina, factorul antihemofilic B și factorul Stuart; — participă în lanțul respirator ca un catalizator redox	Adult: 0,1 mg Nou-născut: 19 ng Sugar: 1 ng
Vitamina E	— acționează asupra lobului anterior al hipofizei (eliberare de hormoni gonadotropi, elaborare de progesteron, hormoni androgeni); — acțiune antioxidantă; — favorizează sinteza fosfocreatinei; — crește rezistența pereților capilari	Adult: 220 mg
	Vitamine hidrosolubile	
Vitamina B_1 (Thiamina)	— acționează sub formă de coenzimă în metabolismul glucidic; — intervine în transformarea glucidelor în lipide și în activarea lipazei pancreatice; — intervine în metabolismul apei;	0,6 mg pentru fiecare 1 000 cal ingerate

TABELUL XXIV *(continuare)*

Vitamine	*Rol fiziologic*	*Necesar zilnic*
	— are rol în transmiterea influxului nervos; — are efect permisiv colinergic; — menține tonusul vascular și permeabilitatea; — participă în sistemele enzimatice inactivatoare ale hormonilor estrogeni	
Vitamina B_2 (Riboflavina)	— intră în componența flavin enzimelor transportoare de hidrogen (enzime redox); — rol în mecanismul vederii (retină); — rol în sinteza acidului clorhidric de către mucoasa gastrică; — favorizează imunogeneza; — rol în elaborarea hormonilor corticosuprarenali	2—3 mg
Vitamina B_6 (Adermina)	— intră în constituția transaminazelor, carboxilazelor, racemazelor; — contribuie la formarea aminelor biogene și aminoacizilor; — participă la formarea acidului gamma-aminobutiric; — rol în metabolismul glucidic (scindarea glicogenului); — rol în metabolismul lipidelor (sinteză de acizi grași); — absorbția intestinală a vitaminelor din grupul B; — sinteza de anticorpi	3—5 mg
Viamina PP	— reprezintă constituentul de bază al coenzimelor NAD și NADP, care ocupă poziții centrale în metabolismul glucidelor, lipidelor și proteinelor	10—15 mg
Vitamina H	— intră în complexe proteice cu funcții de coenzime, ce participă la sinteza acizilor dicarboxilici și tricarboxilici; — acționează în metabolismul aminoacizilor, bazelor purinice, ureei și acizilor grași nesaturați	150—300 μg

TABELUL XXIV *(continuare)*

Vitamine	*Rol fiziologic*	*Necesar zilnic*
Acidul pantotenic	— rol analog cu cel al coenzimei A (metabolismul intermediar)	10—20 mg
Acidul folic	— intră în componența coenzimelor; — intervine în creștere și hematopoieză	0,5—1 mg
Vitamina C	— activează sisteme enzimatice; — contribuie la transformarea dopaminei în noradrenalină; — intervine în metabolismul unor aminoacizi aromatici; — stimulează sistemul hipofizo-suprarenal; — acționează ca oxido-reductor reversibil; — contribuie la formarea colagenului și a substanței intracelulare; — metabolismul fierului; — rol antiinfecțios	Lactație: 50—70 mg Adolescenți: 150 mg

Oligoelementele (fier, cupru, cobalt, zinc etc.), deși sunt prezente în cantități extrem de mici, asigură structura unor enzime, a proteinelor transportoare de oxigen, hormoni și substanțe biologic active; în același timp, ele sunt importante substanțe activatoare și inhibitoare enzimatice.

Rolul și necesarul în minerale al organismului sunt prezentate în tabelul XXV.

TABELUL XXV

Rolul mineralelor și necesarul zilnic

Elementul mineral	*Rol fiziologic*	*Necesar zilnic*
	Macroelemente	
Sodiul	— principal component al echilibrelor acido-bazic și osmotic; — fenomene bioelectrice; — constituent major al echilibrului hidric	8—10 g

TABELUL XXV *(continuare)*

Elementul mineral	*Rol fiziologic*	*Necesar zilnic*
Potasiul	— rol în excitabilitate, contractilitate; — rol în metabolismele muscular și nervos; — rol în fenomenele bioelectrice	3—4 g
Calciul și fosforul	— menținerea integrității morfo-funcționale osoase; — excitabilitatea neuro-musculară; — permeabilitatea capilară; — coagularea sângelui	Calciu: 0,8—1,5 g Fosfor: 1,3—2 g
Magneziul	— activator enzimatic; — rol în excitabilitatea neuro-musculară; — rol în contracția musculară	0,2 g
	Oligoelemente	
Fierul	— intră în structura hemoglobinei cu rol în transportul oxigenului; — intră în structura citocromilor celulari cu rol în oxidarea biologică	10 mg
Cuprul	— participă în structura unor enzime cu rol oxido-reductor; — rol în melanogeneză; — rol în imunitatea celulară	2—3 mg
Cobaltul	— acțiune sinergică cu vitamina B_{12}, stimulează formarea eritropoietinei	2 mg/an
Zincul	— intră în structura unor enzime cu rol de oxidare	10—15 mg
Fluorul	— intră în structura țesutului osos	4 mg
Iodul	— intră în structura hormonilor tiroidieni	0,1—0,2 mg

Necesarul de apă al organismului. Necesarul hidric al unui adult este de 2 000—2 500 ml pe zi, din care 1 800—2 200 ml sunt de origine exogenă (1 000—1 500 ml lichide ingerate și 700 ml apă conținută în alimente solide sau semisolide), iar 300 ml sunt de proveniență endogenă (apa de oxidație rezultată din metabolism).

Necesarul de apă se adaptează în funcție de intensitatea proceselor metabolice, temperatura mediului și de cantitatea de solviți ce trebuie eliminată.

De asemenea, necesarul hidric variază cu vârsta, astfel:

Necesarul hidric mediu/kg/zi:

Vârsta	*ml*
sub 1 an	150
la 1 an	125
2 ani	120
4 ani	105
6 ani	95
10 ani	80
14 ani	55
18 ani	45
adult	35

Necesarul de celuloză al organismului. Fibrele alimentare, structuri conținute în plante, sunt considerate în prezent al VII-lea principiu alimentar, alături de proteine, glucide, grăsimi, vitamine, săruri minerale și apă. Nevoile zilnice sunt de 15—20 g/zi (realizabile prin consumul crescut de fructe, legume, pâine graham etc.).

Fibrele alimentare rețin apa, influențează favorabil activitatea bacteriană, cresc volumul materiilor fecale eliminate și accelerează tranzitul intestinal, contribuind esențial la fixarea și eliminarea unor metale, fitotoxine, virusuri, colesterolului, substanțelor cancerigene etc.

9.1.2. RAȚIA ALIMENTARĂ

Cantitatea de factori nutritivi sau de alimente necesare acoperirii nevoilor alimentare ale organismului în unitatea de timp (zi, săptămână) reprezintă rația alimentară.

Rația alimentară trebuie să satisfacă calitativ și cantitativ trebuințele nutritive ale organismului și ea se exprimă fie sub forma nevoilor energetice, fie sub forma nevoilor în factori nutritivi, sau sub forma nevoilor de alimente.

Pentru determinarea rației alimentare se stabilesc întâi nevoile organismului și, în funcție de acestea, se determină conținutul rației în calorii, protide, lipide, glucide, elemente minerale și vitamine, iar apoi, cunoscând compoziția alimentelor naturale, se fixează cantitățile necesare pentru asigurarea aportului energetic și în factori nutritivi.

Acoperirea necesarului energetic trebuie să țină seama de valoarea metabolismului bazal (variabilă în funcție de greutatea corporală, forma

şi suprafaţa corporală, vârstă, sex, stări fiziologice — graviditate, alăptare etc.), la care se adaugă cheltuielile de energie pentru ADS (acţiunea dinamic specifică), asigurarea nevoilor fiziologice şi igienice, deplasări, activitatea fizică în funcţie de profesiune, aspecte care au fost prezentate mai sus.

O alimentaţie normală va asigura, în acelaşi timp, toţi factorii nutritivi aflaţi în raporturi echilibrate între ei şi corespunzători, în acelaşi timp, stării fiziologice, condiţiilor de mediu şi caracteristicilor activităţii pe grupe de profesii.

Într-o alimentaţie raţională:

a) proteinele reprezintă 13—18% din valoarea calorică a acesteia, aproape jumătate fiind de origine animală. Pentru copii, aportul proteic atinge 18%, din care 2/3 proteine de natură animală. Un aport ridicat se păstrează şi în sarcină şi lactaţie, pentru ca în eforturile fizice foarte mari (peste 4 500 kcal) să scadă la 12%. În cazul activităţii la temperaturi scăzute, necesarul proteic se suplimentează cu 2—3% faţă de cel din condiţii normale. Prin proteinele de origine animală este asigurat aportul în aminoacizi, dintre care cei esenţiali predomină. Creşterea, convalescenţa, sarcina şi lactaţia solicită maximal acest aport;

b) lipidele acoperă 25—30% din necesarul caloric, crescând la copii, în eforturi mari, până la 35—40%. Minimum lipidic este de 50—60 g/zi la o raţie de 3 000 kcal, iar maximum de 150—180 g la o raţie de 5 000 kcal. Având un coeficient mare caloric, se va evita consumul exagerat de lipide. La temperaturi scăzute, umiditate, vânt, raţia lipidică va creşte, spre deosebire de eforturile de viteză, eforturile de altitudine, unde va fi scăzută la 15—20%. În sarcină şi la copii este necesar să se asigure cel puţin 15—20% lipide de origine animală (ouă, unt, smântână, brânză);

c) glucidele, ca principală sursă energetică, acoperă aproximativ 55—65% din necesarul caloric. Necesarul de glucide va varia între 250 şi 550 g. Trebuie menţionat că glucidele din fructe conţin în proporţii adecvate mineralele şi vitaminele indispensabile metabolizării lor;

d) conţinutul de minerale şi vitamine este asigurat de alimentaţia mixtă obişnuită. În cazul vitaminelor, se va ţine seama de modul de preparare al acestora şi de necesarul momentan. Un necesar predominant energetic va avea suficiente vitamine hidrosolubile, iar necesarul trofic va pune accentul pe vitaminele liposolubile. Pentru a asigura realizarea raţiei alimentare raţionale, se vor introduce în alimentaţia zilnică alimente cu valoare plastică mare (carne, lapte, ouă, peşte şi produse derivate), la care se vor adăuga alimente cu valoare energetică (făinoase) şi cu conţinut bogat în vitamine. Tabelul XXVI cuprinde conţinutul de glucide, lipide şi proteine al principalelor alimente şi valoarea lor energetică raportate la 100 g produs integral asimilabil. Substanţele apropiate din punct de vedere caloric (izocalorice), cât şi cele apropiate din punct de vedere al conţinutului proteic (izotrofice) pot fi schimbate

între ele pentru a asigura variaţia regimului alimentar. Chiar alimente din grupe diferite pot fi schimbate între ele, având valoarea calorică şi conţinutul proteic proporţional. Se va ţine seama la calcul de eventualele pierderi prin pregătit şi gătit.

TABELUL XXVI

Conţinutul în trofine al principalelor alimente şi valoarea lor energetică raportate la 100 g produs integral asimilabil

Alimentul	*Glucide*	*Lipide*	*Proteine*	*Calorii*	*Procent neasimilat din 100 g*	*Necesar alimentar pentru 100 g*
Lapte de vacă	4,8	4,0	3,5	68	—	100
Brânză slabă de vacă	—	22,0	17,0	97	—	100
Carne slabă de vacă	—	19,1	21,0	215	30	143
Carne slabă de porc	—	22	20,4	243	20	125
Carne slabă de găină	—	2,5	20,0	128	16	118
Ficat bovine	25	3,5	20,0	146	—	100
Salam	—	21,0	17,4	316	—	100
Şuncă presată	—	21,0	18,4	324	—	100
Crap	—	7,1	18,9	104	55	222
Ouă de găină (cca 50 g)	—	10,5	14,0	148	—	—
Cartofi	18	0,1	2,1	89	15	117
Mazăre verde (boabe)	17	—	8,4	96	53	212
Spanac	4	—	3,5	25	21	126
Varză	4,5	0,3	1,8	33	27	137
Cireşe amare	19,2	—	1,0	80	12	114
Mere	18	—	0,3	74	8	109
Pere	17	—	0,6	73	14	116
Piersici	14	—	0,9	56	12	114
Prune	17	—	0,6	74	15	117
Struguri	22	—	2,1	100	6	107
Vişine	16	—	1,2	65	11	112
Fasole uscată (boabe)	55	1,8	23,0	303	—	100
Mazăre uscată (boabe)	57	1,5	21,5	323	—	100
Pâine grâu albă	53	1,3	10,3	282	—	100
Orez decorticat	83	—	7,6	351	—	100
Griş	82	—	11,2	354	—	100
Paste făinoase	85	—	9,6	360	—	100
Zahăr	100	—	—	410	—	100
Miere albine	84	—	0,4	335	—	100
Unt	—	99,7	1,0	787	—	100
Slănină	—	67,7	10,0	729	—	100
Untură de porc	—	99,6	0,3	925	—	100
Untdelemn	—	100,0	—	925	—	100
Bere 4% alcool	12	—	0,7	51	—	100
Vin alb 8% alcool	13	—	—	60	—	100

O rație alimentară corespunde normelor atunci când s-a procedat la majorarea cantităților de alimente recomandate cu cantitățile care se pierd prin îndepărtarea părților necomestibile, cu pierderi în factori nutritivi, în cursul proceselor de preparare a mâncărurilor și pierderile digestive.

Pierderile în factori nutritivi se datoresc dizolvării în apa de spălare sau fierbere (glucide, proteine solubile, săruri), precipitării (săruri) sau distrugerii sub acțiunea temperaturii. Pierderile digestive implică acele alimente care rămân neabsorbite și se elimină prin materiile fecale. Ele se apreciază prin coeficientul de utilizare digestivă (C.U.D.) ce reprezintă procentul de substanțe nutritive absorbit din cantitatea ingerată. In general, produsele de origine animală au un coeficient de utilizare digestivă mai ridicat decât cele de origine vegetală.

Datorită faptului că în condițiile unei alimentații mixte se absorb aproximativ 90—92% din factorii calorigeni, și în proporții variate factorii trofinici, valoarea calorică și trofinică reală a rației absorbite și, de fapt, metabolizate este diferită de cea a rației ingerate.

Alimentația rațională și munca. Alimentația este un factor decisiv de contribuție la promovarea și menținerea unei bune capacități de muncă, cu importante implicații în creșterea randamentului. O alimentație rațională, adecvată naturii ocupaționale, va trebui să ia în considerare următoarele elemente:

a) *cheltuiala de energie:* rația alimentară va fi calculată după criteriile care țin seama de cheltuielile bazale, metabolismul de repaus (echivalent mediu=1,5 kcal/kg/oră), acțiunea dinamic speficică a alimentelor (+10%), coeficienții de utilizare digestivă (C.U.D.), la care se adaugă cheltuielile de energie în funcție de natura profesiei după tabele sau, mai corect, prin măsurarea consumului de oxigen. Observații făcute pe oameni au arătat că restricția ingestiei de alimente micșorează randamentul muncii și, de asemenea, că o rație insuficientă calorică duce la utilizarea proteinelor proprii ca sursă energetică (experimentul Carnegie, experimentul Keys). Tulburări apar chiar dacă rația alimentară este echilibrată optim în ceea ce privește raportul dintre trofine: adinamie, atrofie musculară, degradare fizică și intelectuală.

Încercările de a evidenția creșteri semnificative ale consumului energetic în cursul activității intelectuale nu au dus la rezultate concludente, datorită, probabil, randamentului ridicat al activității neuronilor. Emoțiile, activitățile psihice stresante sunt, dimpotrivă, asociate cu creșterea metabolismului prin intermediul secreției de adrenalină;

b) *aportul de trofine, ritmul de alimentare:* glucidele reprezintă principalul combustibil în activitatea musculară; totuși, alimentația în care grăsimile furnizează mai puțin de 10% din valoarea ei energetică micșorează capacitatea de efort fizic și, în plus, toleranța la frig. Creșterea exagerată a caloriilor provenind din lipide în detrimentul celor din glucide micșorează, de asemenea, capacitatea de efort. Creșterea proporției de lipide în rație, peste 20—25% din rația calorică totală, se recomandă numai celor cu activitate fizică grea (fără datorie de oxigen), având efecte pozitive asupra randamentului, ca și în cazul muncii la temperaturi scăzute. În caz că activitatea fizică depusă de subiect nu este pe măsura ingestiei de lipide, apare pericolul aterosclerozei.

Cantitatea de proteine trebuie majorată proporțional cu valoarea calorică a rației alimentare, având în vedere că nevoia de proteine a muncitorilor cu activitate fizică este cu cel puțin 50% mai mare decât a celor care practică profesii sedentare.

În ceea ce privește vitaminele, dacă necesitățile au fost atinse, suplimentarea nu mai are valoare. Totuși, unii autori recomandă creșterea ingestiei de vitamine (în special tiamină și niacină) în cazul creșterii cheltuielilor energetice.

În activitatea intelectuală, ca și în eforturile musculare intense, se impune suplimentarea nevoilor organismului în minerale (de exemplu, fosfor). Când efortul se desfășoară în condiții de temperatură ridicată, nevoia de ClNa crește. Printr-o alimentație alcalinigenă, bogată în fructe și legume, sau prin suplimentarea rației cu săruri alcaline, s-a putut prelungi timpul de lucru cu 30—100% și a crescut performanța de efort (Andrier, 1964).

S-au constatat efecte pozitive asupra forței de muncă atunci când: orarul meselor a fost fix, masa principală nu a fost consumată în intervalul de mare activitate fizică sau intelectuală, mesele au fost fracționate iar micul dejun consistent (recomandare valabilă când se lucrează ziua) și, de asemenea, atunci când s-a acordat toată grija ambianței și timpului necesar servirii mesei.

Alimentația rațională în cursul creșterii și dezvoltării fizice și intelectuale a individului. Influența alimentației asupra creșterii și dezvoltării a fost demonstrată de multiple observații, experimente și cercetări populaționiste. Astfel, cele mai multe din ipotezele care stau azi la baza fenomenului de accelerație (fenomen de intensificare progresivă de la o generație la alta a tuturor proceselor creșterii și dezvoltării fizice și psihice) pun pe primul plan modificarea alimentației.

Dintre toate procesele care influențează creșterea, sinteza proteică este procesul fundamental. Regimul sărac în proteine are drept efect deficiențe ale creșterii în greutate și înălțime, începând chiar cu produsul de concepție. Numeroase cercetări comparative efectuate în diverse țări au arătat situarea mediei greutății și taliei la valori inferioare, față de martori, la copiii a căror alimentație era carențată mai ales în proteine biologic superioare și, de asemenea, tulburări de comportament, scăderea capacității de elaborare a reflexelor condiționate, pierderea dorinței de explorare etc. Primele șase luni de viață, îndeosebi, și vârsta preșcolară (0—6 ani) reprezintă perioada cea mai vulnerabilă pentru individ în cazul unei nutriții defectuoase.

Promovarea unei bune creșteri și dezvoltări fizice și intelectuale a individului impune în primul rând asigurarea unei alimentații raționale, echilibrată, variată și suficientă calitativ și cantitativ a mamei. O atenție aparte trebuie acordată alimentației sugarului cu lapte matern, cu care s-au obținut cele mai bune rezultate.

Alimentaţia raţională şi longevitatea. Se consideră, în general, că nevoile calorice scad cu vârsta odată cu scăderea cheltuielilor energetice.

Recomandările F.A.O. privind aportul energetic în funcţie de vârstă sunt redate în tabelul XXVII.

TABELUL XXVII

Vârsta (ani)	*Restricţie pe fiecare etapă* %	*Restricţie cumulativă* %	*Aportul faţă de adultul de 25 de ani* %
25—35	3	3	97
35—45	3	6	94
45—55	7,5	13,5	86,5
55—65	7,5	21	79
65—75	10	31	69

Odată cu înaintarea în vârstă, raţia de glucide va fi moderată, nedepăşind 300 g/zi, sursa importantă a acestora fiind amidonul şi fructoza. Un deziderat esenţial este scăderea grăsimilor din alimentaţia subiecţilor de după 40 de ani, mai ales la cei cu activitate fizică redusă. Bătrânii tolerează mai greu ingestia de grăsimi, variaţiile lipidelor în sânge sunt mai ample şi durabile.

Raţia zilnică optimă este în jur de 1 g/kg greutate corporală, acoperind cel mult 20—30% din nevoile calorice. Se reduc cu predilecţie grăsimile, uleiurile vegetale având acţiune favorabilă datorită acizilor graşi polinesaturaţi.

Cei mai mulţi autori apreciază în prezent că reducerea raţiei de proteine este o eroare, mai ales că ea se asociază cu deficienţe în masticaţie, digestie, absorbţie şi asimilaţie. Se recomandă drept raţie optimă 1,2—1,5 g/kg corp/zi, din care 50% să fie acoperită din proteine animale bogate în aminoacizi esenţiali.

Vitaminele şi mineralele ocupă un loc aparte în alimentaţia longevivilor. Cantităţi sporite de vitamine se introduc numai pe cale naturală (fructe, legume, brânzeturi proaspete, pâine integrală), evitându-se vitaminoterapia sintetică, care poate duce la dezechilibre riscante la bătrâneţe.

Ca substanţe minerale, necesităţile sunt sporite în calciu şi fosfor, aportul va fi corect în fier şi potasiu, iar sodiul limitat.

Alimentaţia de protecţie. Alimentaţia raţională trebuie să constituie şi un important factor de creştere a rezistenţei organismului, îndeosebi a capacităţii de apărare dobândite mai ales prin anticorpogeneză şi mai puţin a sistemului de apărare nespecifică, considerat predominant genetic şi afectat, în consecinţă, de alimentaţie numai în condiţii extreme. Rolul pozitiv pe care îl au îndeosebi proteinele în apărarea antiinfecţioasă a fost demonstrat cu prisosinţă prin numeroase experimente. Indiferent de natura agentului patogen, cantitatea, dar, mai ales, calitatea amino-

acizilor încorporaţi în hrană au o deosebită importanţă atât pentru apărarea celulară (fagocitară), cât pentru cea umorală (anticorpogeneza), în mod special.

Alimentaţia de protecţie, prin suplimentarea cu proteine şi vitamine, acţionează şi asupra agresiunii diferitelor substanţe toxice din mediu pătrunse în organism în cazul expunerii ocazionale sau mai îndelungate (noxe profesionale etc.), prin conjugarea şi eliminarea acestora şi regenerarea enzimelor hepatice.

Principalele criterii ale conceptului de alimentaţie raţională. Instituirea unei alimentaţii raţionale a individului trebuie să atingă obligator următoarele obiective:

a) asigurarea tuturor trofinelor necesare în cantităţi optime (proteine vegetale şi animale, lipide vegetale şi animale, glucide complexe şi simple, vitamine, minerale, celuloză);

b) asigurarea echilibrului şi proporţiei optime între trofine;

c) realizarea unei concordanţe între nevoi şi aport;

d) asigurarea unei bune stări de nutriţie, realizată prin cunoaşterea valorii nutritive a produselor alimentare disponibile în vederea alcătuirii unei raţii complete şi echilibrate, a influenţei proceselor tehnologice de preparare asupra alimentelor (distrugere, inactivare etc.), precum şi a gradului de utilizare digestivă a hranei ingerate;

e) asigurarea unei alimentaţii adecvate vârstei, activităţii profesionale, stării fiziologice (graviditate, lactaţie, copii în dezvoltare), ca şi în vederea creşterii rezistenţei antiinfecţioase şi antitoxice a individului;

f) alimentaţia diversificată; meniul zilnic să conţină alimente din toate cele şapte grupe în cantităţi corespunzătoare;

g) asigurarea variaţiei regimului alimentar (fiecare masă să aibă produse atât de origine animală, cât şi vegetală, evitarea combinaţiilor neadecvate de alimente, de exemplu glucid-glucid, a folosirii aceluiaşi aliment la două mese în aceeaşi zi şi a aceluiaşi aliment de două ori la aceeaşi masă, chiar dacă forma de pregătire diferă;

h) prevenirea nocivităţii alimentelor şi evitarea consumării unui produs alimentar insalubru, ceea ce presupune: cunoaşterea sursei agenţilor biologici şi chimici ce pot fi vehiculaţi de alimentaţie, mijloacele de prevenire, respectarea riguroasă a condiţiilor igienico-sanitare pe tot circuitul alimentelor;

i) proprietăţile organoleptice ale alimentelor să corespundă deprinderilor consumatorilor (produse salubre, mâncare variată, corect pregătită, care să determine şi să menţină senzaţia de saţietate cel puţin 4—5 ore, realizând starea de confort);

j) repartizarea raţională a raţiei alimentare în cursul zilei (3—4 mese la interval de 4—5 ore, care asigură o cantitate redusă de alimente la fiecare priză, digestie facilitată, coeficient de utilizare digestivă mărit, metabolism favorizat, stare generală mai bună); în cadrul ritmului de trei mese pe zi, repartiţia cantitativă va fi următoarea: dimineaţa — 30%, prânz — 50%, seara — 20%; la ritmul de patru mese pe zi: dimineaţa — 25%, gustarea — 15%, prânz: 35—40%, seara: 15—20%;

k) asigurarea rației cu material fibros (efect enterokinetic) și a unui volum corespunzător fiecărei mese (mai mare la cei cu alimentație predominant vegetală și mai mic la cei cu alimentație predominant animală);

l) respectarea condițiilor fiziologice generale de alimentare: fixitatea orelor de masă (condiționarea senzației de foame, condiționarea secretorie, motorie, neuro-umorală etc.), asigurarea unei ambianțe adecvate, ordinea felurilor din meniu, temperatura potrivită a alimentelor, acordarea unui timp suficient servirii mesei etc.

Idealul nutrițional spre care se tinde este acela de a furniza organismului cantitatea și calitatea exactă de alimente, de structură și energetice, de care acesta are nevoie la un moment dat.

9.2. FIZIOLOGIA DIGESTIEI

Prin digestie se înțelege totalitatea fenomenelor mecanice, chimice și fizico-chimice care asigură procurarea, transformarea, transportul și absorbția substanțelor alimentare în vederea preluării și asimilării lor de către organism.

Ca parte esențială a nutriției, digestia realizează ingerarea, prelucrarea și dezintegrarea alimentelor complexe în principii alimentare simple (nutrimente), pentru a putea fi utilizate la nivelul țesuturilor și organelor în scop plastic, energetic și funcțional.

Pentru a asigura nevoile energetice și plastice ale materiei vii, nutriția cuprinde procese complexe legate de aport (alimentația), de descompunere enzimatică a alimentelor în monomeri cu greutate moleculară mică, capabili de a pătrunde în mediul intern (digestia) și de trecere și transport al acestora la beneficiar (absorbția).

Digestia propriu-zisă se efectuează în mod diferit în seria animală. La unicelulare are loc intracelular, în vacuolele digestive, cu ajutorul echipamentului enzimatic lizozomal; substanțele preluate din mediul extern prin fagocitoză (ingerarea de particule) și prin pinocitoză (ingerarea de substanțe solvite) sunt astfel descompuse până la substanțe elementare, care trec prin membrana vacuolară pentru a fi orientate spre locul de întrebuințare. La pluricelulare, digestia se realizează în lumenul diferitelor segmente ale tubului digestiv, sub acțiunea catalitică a enzimelor, furnizate de glandele mucoase din segmentele respective sau din glandele anexe (salivare, pancreas, ficat). Mediul de reacție joacă un rol hotărâtor în aceste procese catalitice. La rândul său, absorbția devine un proces fizico-chimic complicat, de traversare a nutrimentelor prin epiteliul intestinal activ în vederea pătrunderii lor în mediile interne.

La om, etapele amintite sunt bine reprezentate. Digestia constă din înlănțuirea unor complicate procese chimice precedate de fenomene mecanice de micșorare a particulelor alimentare ingerate. Omul fiind omnivor, acțiunea catalitică enzimatică este întărită de mediul lichidian din etajul respectiv al tubului digestiv. Digestia începe în gură, unde alimentele suferă primele transformări mecanice și chimice.

Digestia bucală este dominată de procesele mecanice, prin care alimentele ingerate sunt fărâmițate și amestecate cu salivă; acest act complex motor, conștient, necesită intervenția scoarței cerebrale. Procesele enzimatice sunt sărac reprezentate; ptialina, alfa-amilaza salivară acționează la pH neutru și numai asupra amidonului fiert sau copt, descompunându-l în lanțuri scurte de 2—3 monozaharide.

Digestia gastrică continuă fărâmițarea mecanică a alimentelor începută în cavitatea bucală. Substanțele alimentare sunt reținute în stomac o perioadă suficient de lungă atât în vederea amestecării lor cu sucul gastric, cât și pentru acțiunea catalitică exercitată asupra proteinelor și lipidelor de către enzimele specifice, excepție făcând amilaza salivară, ale cărei efecte încetează la scurt timp după pătrunderea alimentelor în mediul gastric acid. La sugar, în stomac este asigurată și digestia parțială a laptelui.

Digestia în intestinul subțire are loc mai ales în prima jumătate a acestuia, prin bogăția enzimatică oferită de sucul intestinal și de cel pancreatic, în prezența bilei, asigurând completa descompunere a alimentelor și crearea posibilității de străbatere a mucoasei de către acestea spre mediul intern al organismului. În acest sens, digestia în intestinul subțire este esențială și singura indispensabilă proceselor de nutriție.

În sfârșit, digestia intestinului gros completează într-o oarecare măsură, prin flora saprofită de fermentație și putrefacție, procesele digestiei enzimatice. Putrefacția, localizată în a doua porțiune a intestinului gros, se realizează sub acțiunea bacililor putreficus, perfringens, aminofilus și sperogenes, constând din dezaminarea și decarboxilarea resturilor proteice nedigerate, formatoare de baze aminice cu reacție bazică și toxicitate mare: dezaminarea fenilalaninei produce acid benzoic, a tirozinei → fenol, a triptofanului → indol și scatol, a argininei → ornitină și putresceină, a lizinei → cadaverină, a histidinei → histamină etc. Absorbiți, acești compuși sunt conjugați în ficat. Cele două procese se găsesc în echilibru în condiții fiziologice.

Penetrarea și absorbția substanțelor simple prin peretele tubului digestiv se face cu preponderență în intestinul subțire, prin transport pasiv (bazat pe legi fizice) și mai ales prin transport activ (bazat pe legi biologice), asigurând trecerea a peste 90—95% din substanțele ce intră pe cale digestivă în organism. Acest procent ridicat se datorește suprafeței mari a mucoasei intestinului subțire și vascularizației sanguine și limfatice bogate la acest nivel.

Absorbția bucală și cea gastrică, deși prezente, asigură un procent insignifiant în aportul general digestiv. Absorbția în intestinul gros este limitată la apă, glucoză, săruri, ioni (Na^+, Cl^-), unii acizi aminați, săruri biliare, vitamine, baze azotate. Proprietatea absorbantă a intestinului gros este utilizată în terapeutică în cazul administrării de medicamente pe cale rectală și în cazul clismelor nutritive.

În afară de digestia clasică cavitară extra- și intracelulară, s-a pus în evidență o a treia formă de digestie, digestia de contact (sau de mem-

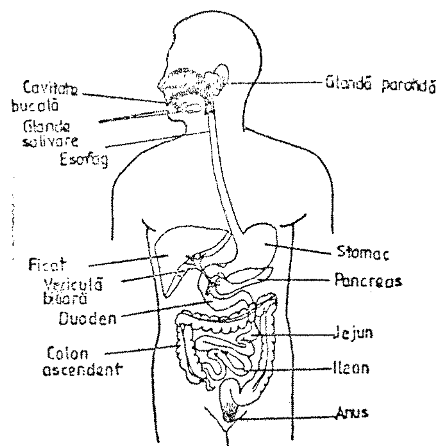


Fig. 284. Reprezentarea schematică a aparatului digestiv.

brană). Ea apare ca etapă obligatorie în momentul când substanțele alimentare vin în contact cu suprafața externă a membranei celulare intestinale și este asigurată de enzimele structurilor subcelulare (aminopeptidaze, esteraze, lipaze etc.).

Date de anatomie funcțională a aparatului digestiv. Aparatul digestiv este format din tubul digestiv și glandele anexe (glande salivare, ficatul, pancreasul),.

Segmentele tubului digestiv sunt reprezentate de: cavitatea bucală, faringe, stomac, intestin subțire (duoden, jejun și ileon) și intestin gros (colonul ascendent, transvers, descendent) (fig. 284). Cavitatea bucală reprezintă prima parte a tubului digestiv, ce comunică în partea anterioară cu mediul extern prin orificiul bucal și posterior cu faringele, fiind despărțită de fosele nazale prin bolta palatină.

Arcadele dentare împart cavitatea în două compartimente: vestibulul bucal și cavitatea bucală propriu-zisă, în care se găsesc organe specializate: limba și dinții.

Cavitatea bucală este tapetată cu o membrană mucoasă ce se continuă la nivelul buzelor cu un epiteliu stratificat asemănător pielii.

Mucoasa bucală secretă mucus și enzime, dar cea mai mare parte a secreției cavității bucale provine din glandele salivare. Mușchii bucali sunt sub control voluntar, fiind implicați în masticație și parțial în deglutiție.

Limba este un organ musculo-fibros acoperit de mucoasă prevăzută cu ridicături numite papile (fungiforme și circumvalate), în pereții cărora se găsesc mugurii gustativi ce reprezintă receptorii analizatorului gustativ (chemoreceptori).

Faringele este un tub larg prin care trec alimentele și aerul, constituind o răspântie a căilor respiratorie și digestivă, făcând legătura dintre fosele nazale și laringe, precum și dintre cavitatea bucală și esofag. În peretele posterior al faringelui, înapoia limbii, se găsesc amigdalele (țesut limfoid), cu rol în reținerea bacteriilor și toxinelor.

Esofagul, situat în torace, reprezintă un segment tubular, lung de 25—30 cm la individul adult, ce realizează legătura dintre faringe și stomac.

Musculatura esofagului este striată și netedă, inervată de fibre somatice și vegetative, ambele de origine vagală.

În porțiunile inițială și finală ale esofagului se găsesc două sfinctere, respectiv sfincterul esofagian superior (faringo-esofagian), format din mușchiul cricofaringian striat și constrictorul faringian neted, care previn intrarea aerului în esofag, și sfincterul esofagian inferior (gastro-esofagian), cu musculatură netedă, care previne refluxul gastro-esofagian.

Stomacul, cel mai dilatat segment al tubului digestiv, se găsește în abdomen, având forma de „cârlig de undiță", cu două fețe (anterioară și posterioară), două margini sau curburi (marea și mica curbură) și două orificii: cardia, prin care comunică cu esofagul, și pilorul, ce asigură legătura cu intestinul subțire.

Din punct de vedere anatomo-funcțional, stomacul prezintă o porțiune verticală, constituită din fundul stomacului (fornix sau camera cu aer) și corpul stomacului, și o porțiune orizontală, formată din antrul și canalul piloric ce comunică cu duodenul prin orificiul piloric.

Mucoasa gastrică este prevăzută cu glande gastrice, și anume: glande cardiale și pilorice, care secretă mucus, glande ale fundului și corpului stomacului, care secretă pepsină, HCl, și celule accesorii, ce secretă mucus.

Intestinul subțire este cel mai lung segment (4—5 m), care se întinde de la pilor la valvula ileo-cecală, prin care se deschide în colonul ascendent. Prima porțiune, duodenul, are forma de potcoavă și cuprinde în concavitatea sa capul pancreasului. Este prevăzut cu glande de tip intestinal. Jejunul și ileonul prezintă la nivelul mucoasei vilozități care măresc suprafața de absorbție.

Intestinul gros, ultimul segment al tubului digestiv, de 1,7—2 m, are în compunerea sa cecul (zonă situată sub valvula ileo-cecală și terminat în fund de sac prevăzut cu apendicele vermiform) și colonul, care formează un cadru prin segmentele sale — ascendent, transvers, descendent și sigmoid; rectul, ultima porțiune a intestinului gros, se termină cu canalul anal, care se deschide prin anus.

Mucoasa intestinului gros nu prezintă vilozități, dar sunt prezente, în schimb, celule care secretă mucus.

Structura microscopică a peretelui tractului gastro-intestinal este unitară, reprezentată de următoarele straturi (fig. 285):

a) Mucoasa este formată din epiteliu, lamina propria și muscularis mucosae; lamina propria conține fibre de colagen și elastice, diferite tipuri de glande, noduli limfatici și capilare.

Muscularis mucosae este reprezentată de fibre musculare netede circulare, ale căror contracții formează pliuri ale mucoasei și

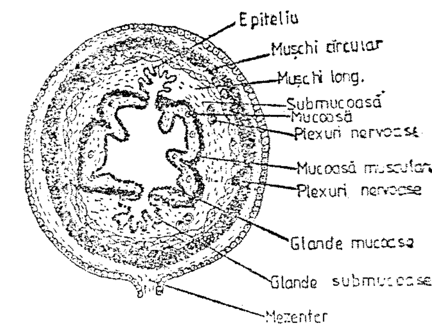


Fig. 285. Structura peretelui gastro-intestinal.

care, în zonele cu vilozităţi, împing sângele şi limfa cu substanţele absorbite din lumenul intestinal.

b) Submucoasa conţine un strat tisular bogat în fibre elastice şi de colagen, cu frecvente vase de sânge ce îl traversează. Tot aici, există o reţea nervoasă dispusă în plexuri (plexurile Meissner, cu rol atât senzitiv, cât şi motor pentru muscularis mucosae şi glandele secretoare).

c) Stratul muscular, cu fibre netede circulare interne şi longitudinale externe, are rolul de amestecare şi propulsie a chimului intestinal; conţine plexurile motorii Auerbach care, împreună cu plexurile Meissner, constituie un sistem nervos intrinsec, bine reprezentat şi interconectat, care coordonează autonom activităţile secretorie şi motorie ale tractului gastro-intestinal.

d) Adventicea (tunica externă) este constituită din ţesut conjunctiv lax, în jurul faringelui, esofagului şi părţii inferioare a rectului, şi dintr-un ţesut conjunctiv dens, acoperit de seroasa peritoneală, în celelalte segmente ale tubului digestiv.

9.2.1. DIGESTIA BUCALĂ

Sub termenul generic de digestie bucală se înţelege etapa buco-faringo-esofagiană a digestiei care, în principal, se caracterizează printr-o serie de modificări fizice suferite de alimentele introduse în gură. Începând cu prehensiunea, act conştient, şi continuând cu masticaţia şi insalivaţia, în cavitatea bucală au loc formarea şi pregătirea bolului alimentar ce va ajunge în stomac prin actul deglutiţiei.

Secreţia salivară participă atât la formarea bolului alimentar în timpul masticaţiei, cât şi la hidroliza enzimatică a amidonului, ca fenomen chimic ce întregeşte manifestările mecanice ale digestiei bucale.

9.2.1.1. Secreţia salivară

Saliva este produsul de secreţie al celor trei perechi de glande salivare anexate cavităţii bucale. Glandele salivare, fiind exocrine, îşi varsă produşii de secreţie la exterior printr-un canal, pe suprafaţa epitelială a buco-faringelui. Ele prezintă două tipuri principale de celule: seroase, care sunt bogate în depozite de zimogen şi a căror secreţie este ptialina; mucoase, ce conţin granule de mucinogen, precursorul produsului de secreţie — mucina; există şi un al treilea tip de celule — mixte. Cele trei perechi de glande salivare sunt:

— *glandele parotide*, de tip seros, situate în lojile parotidiene lângă conductul auditiv extern, cu greutate de 25—30 g. Produsul de secreţie fluid şi transparent (saliva de diluţie) este eliminat la exterior, prin canalul Stenon, în vestibulul gurii, în dreptul celui de al doilea molar superior;

— *glandele submaxilare*, cu celule de tip mixt şi seros (fig. 286), sunt situate sub planşeul bucal, în vecinătatea unghiului intern al mandibulei. Fiecare glandă cântăreşte aproximativ 7 g şi îşi elimină produsul de secreţie prin canalul Wharton, lateral frâului limbii. Saliva submaxilară este mai vâscoasă şi are rol în gustaţie;

— *glandele sublinguale*, formate mai ales din acini micşti, se găsesc deasupra planşeului bucal, în loja sublinguală, având o greutate de 3—5 g fiecare. Produsul de secreţie se elimină prin canalele Rivinius (5—6) în apropierea frâului limbii sau, uneori, printr-un canal unic, numit canalul Bartholin. Saliva secretată de glandele sublinguale este bogată în mucină şi are rol în formarea bolului alimentar (salivă de deglutiţie).

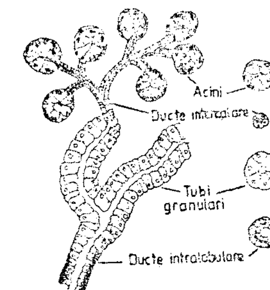


Fig. 286. Organizarea structurală a glandei submaxilare.

Pe lângă glandele salivare principale, mai există şi o serie de glande salivare accesorii (cu acini mucoşi) în pereţii mucoasei bucale, cu rol mai puţin important.

Saliva. Este un lichid incolor, opalescent, vâscozitatea depinzând de provenienţă şi condiţiile de excreţie. La om, cantitatea de salivă secretată în 24 de ore variază de la 100 la 1 500 ml, la cal 40—50 de litri, iar la bovine peste 50 de litri. În perioadele de activitate secretorie, debitul poate creşte la om până la 900 ml/oră. Densitatea salivei variază între 1,003—1,008 [punctul crioscopic=(—0,2°)—(—0,4°C)]. Reacţia salivei este slab acidă, cu un pH=6,0—7,0. Saliva conţine 99,4% apă şi 0,6% substanţe solide (reziduu uscat), din care 0,2 g% anorganice şi 0,4 g% organice, inclusiv celulele (epitelii, leucocite).

Substanţele minerale ale salivei sunt reprezentate mai ales de combinaţii ale potasiului (concentraţii mai mari decât în sânge), de clor, sodiu, bicarbonaţi şi fosfaţi. Clorurile din salivă activează ptialina.

Substanţele organice sunt reprezentate de epitelii, leucocite şi mucină (0,2 g/dl), enzime şi alte proteine (0,15 g/dl), restul fiind substanţe organice neazotate.

Principala enzimă din salivă este reprezentată de *alfa-amilaza salivară (ptialina)* care scindează amidonul, acţiune continuată şi în stomac încă aproximativ 1/2 de oră. Amilaza descompune amidonul copt sau fiert în dextrine, polimeri cu moleculă mai mică. O altă enzimă este *lipaza* — care se găseşte în saliva nou-născuţilor şi care descompune tributirina din lapte. În salivă se mai găseşte şi *lizozim*, enzimă cu rol bactericid ce distruge capsula glicozidică a microbilor. Recent s-a pus în evidenţă şi o enzimă proteolitică numită *kalicreină*, implicată în formarea de plasmakinine, vasodilatatoare locale.

Dintre proteine, *mucina* are rol important în formarea bolului alimentar. De asemenea, în salivă sunt prezente, la 80% din populaţie, aglutininele sistemului de grupe sanguine ABO, cu importanţă în medicina legală.

Substanțele azotate neproteice sunt reprezentate de uree, acid uric, aminoacizi, creatinină. Dintre substanțele neazotate care intră în compoziția salivei menționăm acidul lactic.

Mecanismul secreției salivare și rolurile salivei. Celulele salivare acinoase secretă în porțiunea inițială a tubilor o salivă primară, care de-a lungul tubilor va suferi modificări în compoziția sa, rezultând saliva finală.

Saliva primară conține apă, ptialină și/sau mucină, uree și aminoacizi într-o soluție de ioni reprezentați de Na^+, K^+, HCO_3^- în concentrații izotonice cu plasma.

Celulele care formează tubulii au o ultrastructură caracteristică celulelor secretoare ce suferă modificări citologice în timpul secreției salivare.

Apa și toți ionii salivei primare provin din plasmă, cu excepția celui carbonic, care rezultă și din metabolismul celular al glandelor salivare.

Saliva primară își modifică compoziția pe măsura avansării ei în ductele salivare (apariția de ioni noi, modificări ale raporturilor ionilor), prin schimburi cu sângele din capilarele peritubulare, înainte de a ajunge în canalele excretoare.

Modificările de compoziție cele mai importante au loc datorită proceselor de transport care deplasează K^+ și Na^+ în ambele sensuri prin traversarea pereților tubilor.

Astfel, K^+ este secretat activ la schimb cu Na^+, care se reabsoarbe activ, mișcarea celor doi ioni fiind influențată de hormonii mineralocorticoizi (aldosteron), într-o manieră analogă acțiunii de la nivel renal. În saliva finală, concentrația ionului de K^+ este de aproximativ opt ori mai mare decât în sânge (40 mEq/l față de 5 mEq/l).

Reabsorbția în exces a Na^+ față de secreția K^+ creează în ductele salivare o negativitate în jur de —70 mV, care determină o reabsorbție pasivă a ionului de Cl^- direct proporțională cu reabsorbția de Na^+.

În același timp, are loc o secreție a anionului HCO^- (probabil activă, ajungând la o concentrație de 2—3 ori mai mare decât în plasmă), precum și a iodului.

În cazul în care rata fluxului salivar crește (salivație abundentă), timpul necesar pentru resorbție și secreție este mai scurt, ceea ce va determina creșterea conținutului salivar în Na^+, în timp ce K^+ se va concentra numai de patru ori mai mult decât în plasmă.

În prezența unei eliberări în exces a aldosteronului, reabsorbția de Na^+ și Cl^-, precum și secreția de K^- sunt mult amplificate, ducând la o scădere a concentrației în salivă a primilor doi ioni apropiată de zero și la o creștere a concentrației de K^+.

Creșterea eliminării de K^+ prin salivă timp îndelungat poate duce în anumite stări patologice la o depleție serioasă a acestui ion (hipokaliemie severă).

Efectul net al sumei ionilor absorbiți face ca aceștia să predomine față de cei secretați, încât, în final, saliva este hipotonică. Cu toate că gradientul osmotic al plasmei este mai ridicat decât al salivei, relativ o

mică cantitate de apă este reabsorbită prin pereții ductelor din cauza permeabilității scăzute la apă a epiteliului canalelor.

O serie de modificări ale sucului primar salivar sunt rezultatul difuziunii pasive (de exemplu, ureea). Altele provin datorită transportului activ prin celule (iodul este secretat alături de K^+ în salivă, de asemenea, la o concentrație care poate fi de câteva ori mai ridicată decât cea din plasmă).

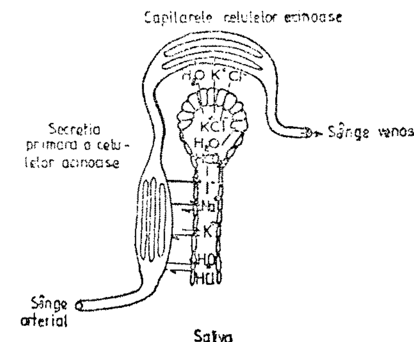


Fig. 287. Dinamica schimbului de electroliți în cursul formării salivei în glanda parotidă.

Schimburile ionice sunt favorizate la nivelul glandelor salivare de circulația sanguină, care se face în contracurent printr-un veritabil sistem port dispus în serie (fig. 287).

În condiții bazale, saliva este secretată în cantitate de 0,5 ml/min, exceptând perioada de somn, când cantitatea este foarte mică. Secreția salivară joacă un rol major în menținerea stării de igienă a țesuturilor orale. Cavitatea bucală este încărcată cu bacterii patogene cu acțiune distructivă și favorizante ale apariției cariei dentare.

Saliva previne procesele de deteriorare bucale pe trei căi: (*a*) fluxul salivar ajută la eliminarea bacteriilor patogenice, ca și a particulelor alimentare de suport al acestora; (*b*) conține în mod obișnuit factori de distrugere antibacterieni (lizozim — enzimă proteolitică, ioni de tiocianat); (*c*) în salivă sunt prezente adesea concentrații semnificative de anticorpi.

În absența salivei, țesuturile orale se pot ulcera și infecta, fenomene la care se adaugă apariția rapidă a cariilor dentare.

Pentru recoltarea salivei la animal se procedează la efectuarea de fistule salivare experimentale, fie temporare, prin introducerea unor canule în canalul de excreție al glandei, fie permanente, prin exteriorizarea la suprafața pielii a canalului. La om, obținerea de salivă pură poate fi făcută din canularea canalului excretor cu un tub de plastic prevăzut cu o capsulă în care se face vid.

Saliva îndeplinește următoarele roluri:

— facilitează masticația și deglutiția, lubrifiind mucoasa și alimentele;

— solubilizează substanțele alimentare pentru a le pune în contact cu papilele gustative și a face posibilă stimularea acestora și apariția senzației de gust;

— lubrifiază mucoasa bucală și linguală, favorizând vorbirea;

— exercită o acțiune degradativă asupra glucidelor, descompunând amidonul până la stadiul de maltoză;

— secreția salivară prezintă proprietăți bactericide;

— reprezintă o cale de eliminare a unor substanțe toxice, microorganisme și uree.

Reglarea secreției salivare. Secreția salivară este declanșată numai pe calea impulsurilor nervoase. Glandele salivare sunt lipsite de control umoral, dar unii hormoni pot influența funcționalitatea acestora.

Secreția poate fi stimulată pe căile:

— reflexă, prin stimularea mecanică a receptorilor tactili sau prin stimularea chimică a receptorilor gustativi din mucoasa bucală și cea linguală;

— asociată, prin activitatea musculaturii masticatorii și a deglutiției;

— psihică, prin vederea, mirosirea sau aducerea aminte a alimentelor;

— umorală, directă asupra centrilor salivari.

Arcurile reflexe excito-secretoare salivare sunt constituite de:

— căile aferente senzitive, reprezentate de ramurile nervilor lingual, glosofaringian și vag;

— centrii salivari din substanța reticulată de la nivelul joncțiunii dintre bulb și protuberanță;

— căile aferente secretoare, care se împart pentru următoarele glande astfel:

• *glanda parotidă:*

a) fibrele parasimpatice (colinergice), cu origine în nucleul salivar inferior din bulb, ce se atașează nervului glosofaringian (IX). Fibrele se separă de nervul glosofaringian la nivelul găurii jugulare, pătrund în nervul Jacobson (care își are originea în ganglionul Andersch), apoi trec în nervul mic pietros superficial și ajung în ganglionul otic, unde fac sinapsă fibre postganglionare. Acestea urmează mai departe traiectul nervului auriculo-temporal, ramură a trigemenului, până la glanda parotidă;

b) fibrele simpatice (adrenergice), ce pleacă din măduva cervico-dorsală, de la nivelul segmentelor D_1—D_2 din coarnele laterale. Părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare și, pe calea ramurilor comunicante albe, ajung în lanțul ganglionar simpatic, unde fac sinapsa în ganglionul cervical superior. Fibrele postganglionare urmează traiectul ramurii comunicante cenușii și trec fie în nervii micști, fie pătrund în glandă odată cu arterele;

• *glandele submaxilară și sublinguală:*

a) fibrele parasimpatice, ce pornesc din nucleul salivar superior situat în protuberanță, urmează apoi calea nervului intermediar Wriesberg, trec fără întrerupere prin ganglionul geniculat al facialului și coboară pe traiectul acestuia până la nervul coarda timpanului, care, în apropierea cavității bucale, se unește cu nervul lingual. Fibrele părăsesc nervul lingual în planșeul bucal și fac sinapsa în mai mulți ganglioni mici, situați în hilul glandei submaxilare, sau în ganglionul sublingual, în cazul celor care inervează glanda sublinguală;

b) fibrele simpatice, ce ies din măduvă prin rădăcinile anterioare ale segmentelor D_1—D_6, urmează calea simpatică a ramurilor comunicante albe și ajung în lanțul ganglionar simpatic, făcând sinapsa în ganglionul cervical superior, de unde pătrund în glandă odată cu ramificațiile arterelor (fig. 288);

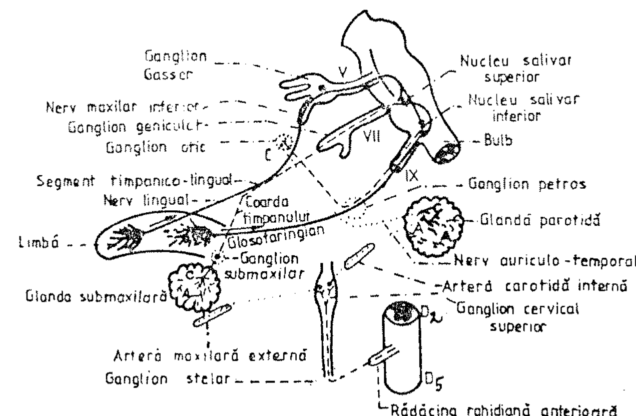


Fig. 288. Reprezentarea schematică a inervației glandelor parotidă și submaxilară și arcul reflex excito-secretor salivar. —.—.—, indicarea formațiunilor anatomice. — — — —, fibre preganglionare. ...., fibre postganglionare. ————, inervația senzitivă buco-faringiană. A, transmisie adrenergică. C, transmisie colinergică.

• *glandele parietale* (din obraji, buze, bolta palatină, peretele faringian) primesc inervația secretoare de la nervul glosofaringian.

Pe plan funcțional, cele două sisteme de inervație (colinergic și adrenergic) se completează. Astfel, excitarea corzii timpanului dă un răspuns salivar prompt, cu o salivă abundentă, fluidă, lăsând o cantitate mică de reziduu uscat; excitarea cordonului simpatic cervical determină apariția tardivă a unei salive în cantitate mică, mai vâscoasă și mai bogată în constituenți organici. De aceea, salivația fiziologică trebuie considerată ca rezultanta efectelor concertate ale celor două inervații, nu în sens antagonist, ci complementar. Substanțele parasimpatomimetice (acetilcolina) și cele parasimpatotrope (pilocarpina) măresc secreția salivară, în timp ce parasimpatoliticele (atropina), o reduc.

Declanșarea secreției salivare se notează prin:

a) *secreția prin mecanism reflex necondiționat,* care este cea mai importantă. Mișcarea maxilarelor în timpul masticației, mobilizarea corpilor străini în gură, contactul mucoasei bucale și a celei linguale cu substanțe pulverulente insipide sau alimente sapide, cu produse acide sau amare, declanșează o salivație a cărei intensitate se adaptează cantitativ și calitativ la condițiile care au provocat-o.

Secreția reflex necondiționată este declanșată de acțiunea stimulatoare a alimentelor asupra receptorilor gustativi și tactili.

Actul masticației contribuie la întreținerea secreției salivare. Există, de asemenea, reflexe esofago-salivare și gastro-salivare determinate de distensia esofagului și stomacului (sialoreea din aerofagie) și ale căror căi aferente sunt fie nervii pneumogastrici, fie sistemul simpatic.

Excitațiile nociceptive, cum sunt cele plecate de la capătul central

al nervului sciatic sau splanhnic, determină, de asemenea, o salivaţie reflexă, evident fără semnificaţie funcţională;

b) *secreţia prin mecanism reflex condiţionat:* atunci când se depun pe limba unui câine, purtător al unei fistule permanente a canalului Wharton, picături de acid acetic diluat (excitant necondiţionat), apare o scurgere abundentă de salivă apoasă. Dacă se colorează soluţia acidă în negru, de exemplu, pentru a o face uşor de recunoscut, şi se repetă de mai multe ori operaţia depunerii pe limbă, după un timp se observă că numai prezentarea soluţiei negre (excitantul condiţionat) determină o secreţie salivară reflex condiţionată, identică celei din reflexul absolut. Acest fapt explică cum, prin intermediul receptorilor senzoriali de la distanţă (vizuali, auditivi, olfactivi), prin mecanisme psihice având la bază reflexe condiţionate, secreţia salivară se poate intensifica înainte de pătrunderea alimentului în cavitatea bucală;

c) *secreţia prin mecanism central* este excepţională; ea se produce în asfixie, în cursul căreia centrii salivari sunt excitaţi de sângele încărcat cu CO_2. Mecanismul intercentral este, de asemenea, prezent în diverse circumstanţe: greaţa însoţită de salivaţie, emoţiile violente, care au efect inhibitor de uscare a gurii etc.

Salivaţia poate fi, de asemenea, stimulată sau inhibată şi prin alte impulsuri sosite la centrii salivari de la structuri nervos-superioare. Faţă de alimentele preferate, salivaţia este mai abundentă decât faţă de cele ce sunt obişnuit evitate sau chiar indiferente. Centrii foamei influenţează şi modulează într-o măsură importantă astfel de aspecte, corelate cu participarea ariilor corticale ale gustului şi mirosului, şi, de asemenea, cu amigdala din sistemul limbic.

Dintre hormonii care pot influenţa secreţia salivară s-a menţionat deja intervenţia mineralocorticoizilor, în special a aldosteronului. S-a demonstrat, de asemenea, rolul hormonului somatotrop în troficitatea acinilor salivari, în creşterea capacităţii funcţionale a granulaţiilor zimogene şi puterii amilolitice a ptialinei salivare. Hormonul retrohipofizar antidiuretic reduce salivaţia, diminuând şi pe această cale pierderile de lichide.

9.2.1.2. Fenomenele mecanice ale digestiei bucale

În perioada de început a vieţii extrauterine, aproape toate mamiferele prezintă reflexul înnăscut de sucţiune, cu origine bulbo-protuberanţială. Mai târziu, prehensiunea alimentelor şi introducerea lor în cavitatea bucală se efectuează atât prin mişcări reflexe înnăscute, cât şi prin gesturi câştigate prin condiţionare

9.2.1.3. Masticaţia

Realizează prelucrarea mecanică şi insalivarea în cavitatea bucală a alimentelor ingerate, prin participarea dinţilor şi a muşchilor ce asigură mişcările mandibulei, buzelor, limbii şi obrajilor. Dinţii au un rol important în masticaţie, prin tăierea şi zdrobirea alimentelor.

Ei conţin în interior camera pulpară, cu ţesut conjunctiv, vase sanguine şi filete nervoase. Pereţii acestei camere sunt formaţi dintr-o substanţă de consistenţă dură, numită dentină, care este acoperită de smalţ, la nivelul coroanei dentare, şi de cement, la nivelul rădăcinii.

Matricea dentinei este formată din substanţe organice (colagen, glicoproteine) în relaţie structurală intimă cu componenta minerală, reprezentată de cristale de hidroxiapatită, cu dimensiuni de 400—800 Å.

Smalţul reprezintă cel mai dur ţesut din organism şi se formează încă din perioada dezvoltării fetale.

Cementul este un ţesut cu structură analogă osului, secretat de membrana periodontală (periodonţiu), ce înveleşte alveola dentară şi are rol în fixarea dintelui în cavitatea alveolară.

Dentina şi pulpa dentară prezintă o mare sensibilitate, evidenţiată prin senzaţii foarte dureroase, atunci când intensitatea stimulilor şi accesul acestora fac posibilă acţiunea lor asupra receptorilor de la nivelul celor două structuri.

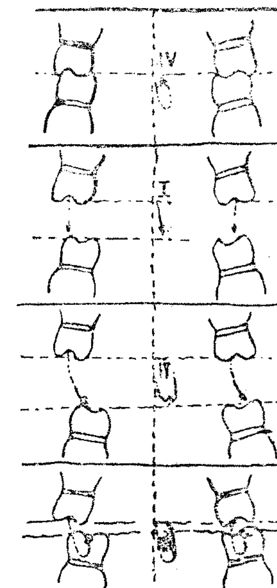


Fig. 289. Descompunerea mişcărilor masticatorii.

Intervenţia muşchilor masticatori realizează la om mişcări complexe, cu elemente preluate de la rozătoare, carnivore şi ierbivore.

Mai exact, masticaţia rezultă din combinarea mişcărilor de coborâre şi ridicare a mandibulei cu mişcări de rotaţie, retropulsie şi chiar lateralitate. Acestea din urmă, deşi nu apar vizibile, sunt esenţiale pentru eficacitatea molarilor, al căror rol în masticaţie este fundamental.

Astfel de mişcări nu pot fi realizate decât de articulaţia temporomandibulară, prin acţiuni musculare multiple (fig. 289).

Cunoaşterea punctelor de inserţie musculară a permis stabilirea cu precizie a intervenţiei diferiţilor muşchi masticatori în timpul deplasării mandibulei, confirmate electromiografic de Zenker (1955), Kaeamura şi Fujimoto (1957).

În coborârea mandibulei intervin pântecele anterior al digastricului, milohioidianul şi geniohioidianul. Pentru ca aceştia să poată acţiona, este necesar ca osul hioid mobil să fie mai întâi fixat. Această imobilizare se realizează prin contracţia muşchilor subhioidieni (omohioidianul, tirohioidianul şi sternohioidianul), inervaţi de ramura descendentă a hipoglosului.

Închiderea gurii şi menţinerea ei închisă, cu dinţii apropiaţi, dar nearticulaţi unii de alţii, se face fără activitate musculară tetanică evidentă. Muşcătura, însă, determină o activitate intensă la nivelul celor trei părţi ale temporalului (anterior, posterior şi mijlociu), maseterului

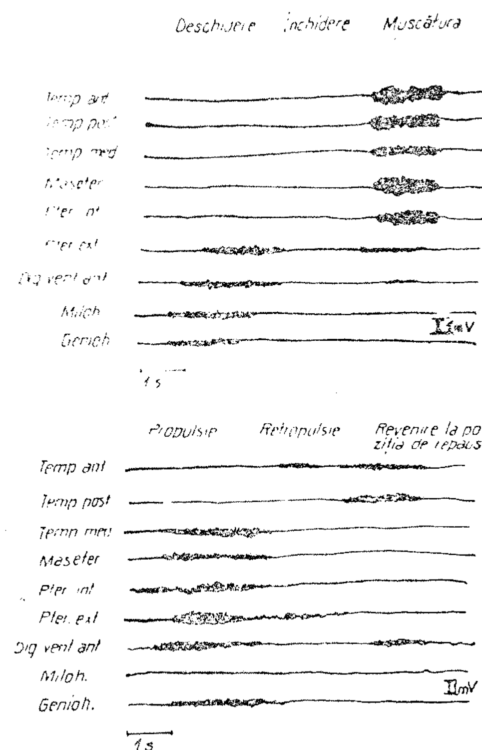


Fig. 290. Activitatea electrică a mușchilor masticatori în cursul diferitelor deplasări ale mandibulei.

și pterigoidienilor externi, și mai slabă la nivelul pterigoidienilor interni și pântecelui anterior al digastricului.

Reîntoarcerea la poziția de repaus se face aproape fără activitate musculară. Retracția activă, dincolo de poziția de repaus, pune însă în activitate temporalul anterior și posterior. La mișcările de lateralitate participă partea posterioară a temporalului de partea respectivă, pântecele anterior al digastricului, milohioidianul și geniohioidianul (fig. 290).

Prelucrarea mecanică masticatorie realizează succesiv tăierea, zdrobirea și măcinarea hranei.

Având în vedere structura și funcția heterogenă a musculaturii masticatorii, pare mai exact a considera cel puțin unii din acești mușchi nu ca unități funcționale omogene, ci ca elemente componente ale unui hamac muscular ce susține mandibula în mișcare. Aceasta pentru că diverse fascicule ale aceluiași mușchi (de exemplu, pterigoidianul extern, temporal) pot prezenta mișcări disociate, unele în același sens cu ridicătorii mandibulei, altele cu coborâtorii, încât activitatea totală a acestor mușchi rezultă din manifestările lor contrare.

Eficacitatea masticației depinde atât de suprafața articulară de contact al dinților mandibulari cu maxilarul superior, cât și de forțele dezvoltate de mușchii masticatori, apreciate de Fick până la 400 kg. Ocluzia gurii, tensiunea pereților obrajilor și mobilitatea limbii asigură în timpul masticației menținerea alimentelor pe suprafețele articulare ale dinților, iar cu ajutorul salivei se realizează umectarea și constituirea bolului alimentar.

Introducerea alimentelor în gură declanșează reflexele bulbo-protuberanțiale de masticație și salivație prin mecanismul excitării receptorilor sensibilității gustative, tactile bucale, cu participarea căilor aferente ale corzii timpanului și glosofaringianului, în cazul receptorilor gustativi, și ale trigemenului pentru sensibilitatea tactilă și proprioceptivă. Dacă la nivel periferic aceste căi sunt distincte, la nivelul releului talamic și al zonei de proiecție corticală ele se intrică, fiind greu de diferențiat. Excitarea unei zone corticale dinaintea suturii coronare și în imediata vecinătate a centrului gustativ determină mișcări de masticație, în timp ce distrugerea acesteia face imposibilă prehensiunea alimentelor și masticația. Centrii corticali nu sunt însă indispensabili. La iepurii cu centrii corticali distruși, Bremer (1923) constată totuși existența a trei tipuri de reflexe de masticație: de ronțăire, masticație verticală și masticație orizontală. Acestea depind de locul de stimulare reflexă, mergând dinainte îndărăt, de la nivelul mucoasei incisivilor spre zona receptoare din jurul molarilor. Centrii superiori intervin ca facilitatori ai mecanismului reflex de bază, bulbo-protuberanțial. Astfel, sensibilitatea proprioceptivă a maseterului constituie baza de plecare a unui reflex miotatic, monosinaptic (Hugelin și Benvallet, 1957).

Reflexul miotatic, numit și trigeminal deoarece este coordonat de centrul nervos bulbo-protuberanțial al acestuia, este declanșat inițial de deschiderea voluntară a gurii, cu întinderea fibrelor musculare ale mușchiului maseter. Fibrele aferente de tip Ia ale reflexului, stimulate de terminațiile anulo-spirale ale fusurilor neuro-musculare întinse, trimit centripet impulsuri la nucleul bulbar senzitiv al trigemenului. Prin axonul acestor neuroni, impulsul ajunge la nucleul motor pontin al trigemenului ce conține motoneuroni alfa, iar, de aici, impulsul motor este transmis la mușchiul maseter, care a declanșat reflexul, și-l contractă (fig. 291).

Receptorii musculo-tendinoși Golgi inițiază reflexul miotatic invers. El este declanșat de contracția mușchiului maseter care generează impulsuri ce pleacă de la receptorii sus-menționați, transmis prin fibre de tip Ib ce intră în alcătuirea nervului mandibular și ajunge în neuronii ganglionului Gasser. De aici, impulsurile călătoresc spre nucleul senzitiv al trigemenului, unde se face sinapsă și de unde se transmit nucleului masticator, inhibând motoneuronul mușchilor ridicători ai mandibulei și facilitând coborâtorii mandibulei. Se respectă astfel principiul Sherrington al inervației reciproce, și anume, contracția unui mușchi se însoțește de facilitatea agoniștilor și inhibiția antagoniștilor.

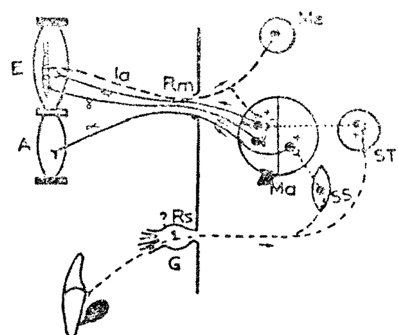


Fig. 291. Reflexul miotatic trigeminal al buclei gamma şi reflexul de coborâre mandibulară. Efectele excitatoare sunt însemnate cu (+), iar cele inhibitoare cu (—). E, muşchi ridicători. A, muşchi coborâtori. P, parodonţiu. Me, nucleul mezencefalic. G, ganglionul Gasser. Ma, nucleul masticator; în partea dreaptă sunt reprezentaţi motoneuronii digastricului, în stânga cei ai maseterului. ST, nucleul supratrigeminal. SS, nucleul spinal al trigemenului. — — —, ramuri senzitive (Rs). ———, ramuri motorii (Rm). . . . ., legătura între nucleul supratrigemenului şi nucleul masticator. Ia, fibre mielinice.

La aceste reflexe miotatice se mai adaugă şi reflexul de coborâre a mandibulei. Acesta este iniţiat de excitarea receptorilor mucoasei bucale, ai gingiilor, dinţilor şi articulaţiilor mandibulare. Şi acest reflex are o componentă facilitatoare şi una inhibitoare, dar căile exacte sunt mai puţin cunoscute. Sunt interesaţi în aceste căi neuroni din ganglionul Gasser, nucleul spinal al trigemenului şi motoneuroni din nucleul masticator. La cele expuse până acum se adaugă şi reflexul linguo-maxilar, ce se manifestă prin căderea mandibulei la aplicarea unui stimul unic pe limbă.

Masticaţia, ca act reflex, rezultă, aşadar, din alternanţa reflexelor de coborâre şi ridicare a mandibulei, cu participarea căilor aferente şi eferente ale trigemenului, hipoglosului şi glosofaringianului. Astfel, introducerea alimentelor în cavitatea bucală stimulează receptorii mucoasei bucale şi determină reflexul de coborâre a mandibulei. Acesta, prin întinderea fusurilor neuro-musculare ale muşchilor ridicători, declanşează reflexul miotatic, urmat imediat de contracţia muşchilor şi de contactul prin presare a bolului alimentar de mucoasa bucală, dinţi, gingii. Stimulii porniţi de aici iniţiază un nou reflex de coborâre a mandibulei şi procesul continuă ciclic mai departe.

În cursul masticaţiei, neuronii motori ai nervilor V, VII şi XII sunt sub controlul direct al impulsurilor de la receptorii din ariile nervilor senzitivi V, VII şi XII precum şi al receptorilor din zonele peridentare.

Cele prezentate până aici reflectă concepţia clasică asupra mecanismului masticaţiei, realizat prin succesiunea ritmică a mişcărilor reflexe de ridicare şi coborâre a mandibulei şi intercondiţionarea lor reciprocă.

Faptul însă că ritmul masticaţiei declanşate prin stimulare corticală persistă şi după secţionarea tuturor căilor aferente pune în discuţie existenţa unui centru al masticaţiei ritmice, situat la nivelul trunchiului cerebral, cu acţiuni coordonatoare (activatoare şi/sau inhibitoare) asupra motoneuronilor nervilor cranieni implicaţi în masticaţie (V, VII, XII). Acest centru primeşte informaţii de la scoarţă, nucleii bazali, sistemul limbic, formaţiunea reticulată şi receptorii bucali, având un rol deosebit în corelarea funcţiei masticatorii cu celelalte manifestări digestive.

9.2.1.4. Deglutiţia

Deglutiţia este fenomenul mecanic prin care substanţele alimentare sunt deplasate din gură în stomac în cursul a trei timpi: bucal, faringian şi esofagian.

Timpul bucal: deglutiţia debutează cu plasarea alimentului masticat, insalivat şi adunat sub formă de bol pe faţa posterioară a limbii, pentru a se termina cu trecerea acestuia prin istmul buco-faringian, limitat de pilierii anteriori (muşchii palatoglosi). Apoi, bolul alimentar situat în spaţiul cuprins între dosul limbii şi bolta palatină este împins posterior, prin acţiunea de piston realizată de ridicarea vârfului limbii pe arcada dentară superioară şi apoi pe bolta palatină, în timp ce baza limbii coboară. Aceste două mişcări simultane creează un plan înclinat în jos şi înapoi. Ulterior, întreaga parte anterioară a limbii se ridică şi se lipeşte pe palat, propulsând bolul spre faringe printr-o mişcare bruscă, în sus şi îndărăt. Durata timpului bucal este în general scurtă, de aproximativ 0,3 s, şi se asociază cu oprirea masticaţiei şi respiraţiei.

Deglutiţia lichidelor: când se bea un lichid prin sucţiune sau prin aspiraţie, presiunea subatmosferică este realizată în cavitatea bucală printr-o retracţie a limbii, fără separarea obturaţiei limbă-palat. Astfel, cavitatea bucală se umple, apoi partea posterioară a limbii se coboară brusc, pentru a permite lichidului să coboare în farinx. Maxilarul inferior se ridică, închizând cavitatea bucală şi mişcarea de deglutiţie începe printr-o mişcare de baleiaj a părţii posterioare a limbii.

Deglutiţia de aer: când limba împinge bolul alimentar în faringe, o cantitate de aer, care în mod normal este prezentă aici, trece în mare parte înainte ca glota să se închidă şi numai întâmplător o bulă de aer este împinsă în esofag înaintea bolului alimentar. Aerul înghiţit, în cea mai mare parte, nu trece de esofag şi este expulzat prin eructaţie, dar o anumită cantitate poate pătrunde în stomac şi intestin. De asemenea, aerul conţinut în saliva mucoasă sau în alimente este înghiţit. În cursul unui prânz se pot înghiţi până la 500 cm³ aer. Aerul, de asemenea, poate fi înghiţit voluntar, mobilizat de limbă, în timp ce buzele sunt închise. Aerul din prima respiraţie a nou-născutului poate fi înghiţit, acest fapt fiind dovedit pe radiografii seriate ce arată că distensia iniţială a plămânilor la 5 din 8 copii urmează distensiei şi compresiunii cavităţii faringiene.

În continuare, deglutiţia se realizează prin mecanisme neuro-reflexe complexe, care fac pentru scurt timp din faringe — organ cu funcţii multiple — o cale adecvată de deplasare a bolului alimentar din gură în esofag şi, de aici, în stomac, iniţiată voluntar de împingerea bolului spre câmpul receptor de la nivelul faringelui, laringelui şi esofagului. Odată ajunsă în această fază şi declanşată, deglutiţia nu poate fi stopată voluntar, deoarece este un reflex stereotip cu răspunsuri de tip „tot sau nimic".

Calea aferentă, reprezentată de filetele senzitive ale glosofaringianului şi vagului, face legătura între zona reflexogenă (zona Vasilief) de la nivelul vălului palatului şi pilierilor anteriori ai faringelui, pe de o parte,

și centrul deglutiției din formațiunea recticulată bulbară, pe de altă parte. Acesta este localizat sub ventriculul al IV-lea, în vecinătatea nucleului solitar al vagului, a centrului masticator, cu care se află în antagonism reciproc, și a centrului respirator bulbar.

Căile eferente sunt formate din fibrele motorii ale hipoglosului în cazul limbii, spinalului pentru vălul palatului și vagului în cazul constrictorilor faringelui și esofagului. Proiectarea conținutului bucal (salivă sau alimente) pe zona sensibilă din jurul deschiderii faringelui declanșează contracția aproape simultană a mușchilor implicați în închiderea foselor nazale și laringelui, concomitent deschiderii faringelui prin lărgirea istmului buco-faringian datorită ridicării vălului palatin. Întregul proces se consumă în 1—2 secunde, însoțit fiind de oprirea respirației, datorită relațiilor de vecinătate dintre centrii respiratori și centrul deglutiției.

Timpul faringian al deglutiției se caracterizează prin ridicarea vălului palatului, contracția mușchilor suprahioidieni, ridicători ai laringelui și faringelui, închiderea glotei și acoperirea ei cu epiglota, relaxarea mușchiului cricofaringian (sfincter hipofaringian) și contracția mușchiului constrictor al faringelui. În momentul închiderii traheei și deschiderii esofagului, contracția faringelui, inițiind o undă peristaltică rapidă, forțează bolul alimentar să se deplaseze spre stomac.

Timpul esofagian asigură deplasarea bolului prin cele două tipuri de unde peristaltice, cu origine și caracteristici diferite. Primele, fiind continuarea undelor plecate din faringe, ajung rapid la stomac (5—7 s). Dacă alimentele ingerate nu trec din esofag în stomac în intervalul scurt al undei primare, distensia esofagiană constituie factorul de declanșare a undelor peristaltice secundare. Acestea vor continua de sus în jos până la golirea esofagului. Spre deosebire de unda peristaltică primară, care este indusă de excitarea reflexă a zonei sensibile faringiene cu participarea căilor aferente și eferente vagale, undele secundare rezultă din distensia musculaturii netede de la nivelul celor 2/3 inferioare ale esofagului.

Progresia undelor este controlată de nervii simpatico-parasimpatici. În timp ce fibrele vagale stimulează peristaltica și relaxează cardia, filetele simpatice provenite din lanțul vertebral lateral cervico-toracic inhibă motilitatea și contractă sfincterul esofago-gastric. Fenomenele paralitice produse de acțiunea vagilor sunt urmate la câteva zile de reluarea motilității esofagiene pe seama plexurilor mienterice. Reflexul de deglutiție rămâne însă deficitar în lipsa undei peristaltice primare.

La nivelul cardiei, pare a fi vorba de un dublu dispozitiv sfincterian, separat printr-o zonă de trecere ampulară, care formează un veritabil defileu, ce asigură și menține diferența mare de presiune dintre stomac și esofag. Când presiunea exercitată de bolul alimentar depășește 15 cmH_2O, sfincterul inferior esofagian se deschide pentru 1,5—2,5 s, permițând bolului să pătrundă în zona ampulară și, de aici, prin sfincterul cardia, în stomac. Deschiderea succesivă a acestor două sfinctere din zona esofago-gastrică sub influența undelor peristaltice esofagiene este

pusă fie pe seama dublei inervații simpatico-parasimpatice și reflexelor în cascadă guvernate de centrii deglutiției, fie a peristaltismului esofagian, producător de contracții urmate de relaxarea locală prin mecanism nervos intrinsec. Contrar lichidelor, care pătrund imediat în stomac, alimentele semisolide necesită aproximativ 9 s.

Refluxul gastro-esofagian: în timpul respirației liniștite, presiunea intragastrică depășește cu aproximativ 10 mmHg presiunea intratoracică, dar refluxul gastro-esofagian nu apare pentru că presiunea la nivelul sfincterului gastro-esofagian (situat deasupra orificiului diafragmatic și stomacului) depășește cu 5 mmHg presiunea intragastrică.

Același mecanism împiedică refluxul când diferența de presiune între stomac și esofag crește în cazul inspirației forțate cu glota închisă.

Prezența în stomac a unor mari cantități de aer ce a fost înghițit sau degajat de ingestia de bicarbonat, de exemplu, poate crește presiunea intragastrică, și eliminarea sa poate avea loc imediat după o deglutiție în timpul căreia sfincterul cardio-esofagian este relaxat.

Presiunea din esofag rămâne egală cu presiunea intragastrică timp de 6—10 s după deglutiție. În timpul refluxului conținutului gastric, pH-ul poate scădea până la 2 în esofag.

9.2.1.5. Secreția și motilitatea esofagiană

Funcția esofagului contribuie la mișcarea alimentelor din faringe spre stomac. În același timp, de o importanță deosebită este prevenirea intrării aerului în esofag, ca și revenirea conținutului corosiv prin refluxul gastro-esofagian. Secreția esofagiană este în întregime mucoasă, cu rol de lubrifiant și facilitare a timpului esofagian al deglutiției.

Musculatura esofagului este, în general, identică cu cea a tractului gastro-intestinal, excepție făcând 1/3 superioară a acestui organ, în care musculatura internă și fibrele longitudinale externe sunt striate. În 1/3 inferioară, mușchiul esofagian este format în întregime din celulele musculaturii netede. În 1/3 mijlocie se constată coexistența mușchiului striat și a celui neted.

Musculatura esofagiană, atât striată, cât și netedă, este inervată de ramuri ale nervului vag. Fibrele somatice ale vagului (sosite din nucleul ambiguu) formează plăci neuro-motorii pe fibrele musculaturii striate. Fibrele viscerale motorii provenite din nucleul dorsal motor al vagului sunt fibre parasimpatice preganglionare și sinapsa lor se află pe neuronii plexurilor mienterice, care se continuă cu fibre postganglionare parasimpatice.

Segmentele superior și inferior ale esofagului funcționează ca sfinctere, prevenind intrarea aerului și conținutului gastric în esofag: sfincterul esofagian superior (faringo-esofagian) și cel inferior. Sfincterul esofagian superior este format din musculatură circulară striată (mușchiul cricofaringian). Sfincterul esofagian inferior este greu identificabil anatomic, dar ultimii 1—2 cm ai regiunii inferioare a esofagului funcționează neîndoielnic ca sfincter. În mod normal, presiunea la nivelul sfincterului inferior este totdeauna mai mare decât cea din stomac.

Funcționarea sfincterului esofagian inferior are o importanță particulară. Când unda peristaltică esofagiană ajunge la el, îl deschide. Răspunsul de deschidere este mediat vagal, dar transmițătorul implicat este fie acetilcolina, fie noradrenalina. În absența peristaltismului esofagian, sfincterul rămâne închis, prevenind refluarea conținutului gastric, care poate determina esofagite și senzație de arsură.

Acetilcolina eliberată din terminațiile nervoase prezente în fibrele musculare stimulează contracția sfincterului.

Sfincterul inferior esofagian cunoaște și o componentă umorală a reglării. Astfel, hormonul gastrina, eliberat de celulele G specifice, pilorice și duodenale, stimulează sfincterul esofagian inferior ca un important mecanism de control al contracției acestuia când secreția gastrică este crescută. Aceeași acțiune o prezintă și histamina.

Colecistokinina, în schimb, scade presiunea sfincterului esofagian distal, probabil prin ocuparea receptorilor pentru gastrină, împiedicând rolul stimulator al acesteia (mecanism competitiv).

Aceeași acțiune hipotonă o au secretina și hormonii estrogeni.

9.2.1.6. Reglarea deglutiției

Așa după cum s-a arătat parțial și în cursul descrierii timpilor deglutiției, controlul reglator al activității motorii, ce asigură deplasarea bolului alimentar din gură până în stomac, este realizat în principal de mecanisme nervoase și, într-o mică măsură, în final, de mecanisme umorale.

Mecano-, chemo- și termoreceptorii din zona istmului oro-faringian stimulați declanșează pe calea fasciculului solitar, constituit din fibre ale nervilor trigemen, glosofaringian, laringeu și vag, impulsuri la centrul deglutiției. Acesta, stimulat la rândul lui, descarcă în nucleul ambiguu și în nucleii motori ai nervilor: hipoglos, trigemen, facial, glosofaringian și vag, comenzi la musculatura limbii, faringelui și esofagului, ce vor asigura deglutiția (fig. 292).

Între deglutiții, orificiul superior al esofagului este închis datorită contracției tonice a sfincterului esofagian superior striat, tonus întreținut de către impulsuri plecate din centrul deglutiției. Puțin înainte ca unda de contracție faringiană să fi ajuns la mușchii distali ai faringelui, el se deschide pentru a permite trecerea bolului alimentar. Deschiderea se datorează relaxării sfincterului superior esofagian prin inhibare vagală.

Componenta umorală intervine în timpul esofagian și privește influențe exercitate asupra sfincterului esofagian distal.

9.2.2. DIGESTIA GASTRICĂ

Etapa gastro-intestinală ocupă un loc central în procesul de digestie al alimentelor, ea fiind atât sediul unor puternice acțiuni enzimatice (proteolitice, lipolitice și amilolitice), cât și al transformărilor mecanice ce pregătesc chimul digestiv în vederea procesului de absorbție.

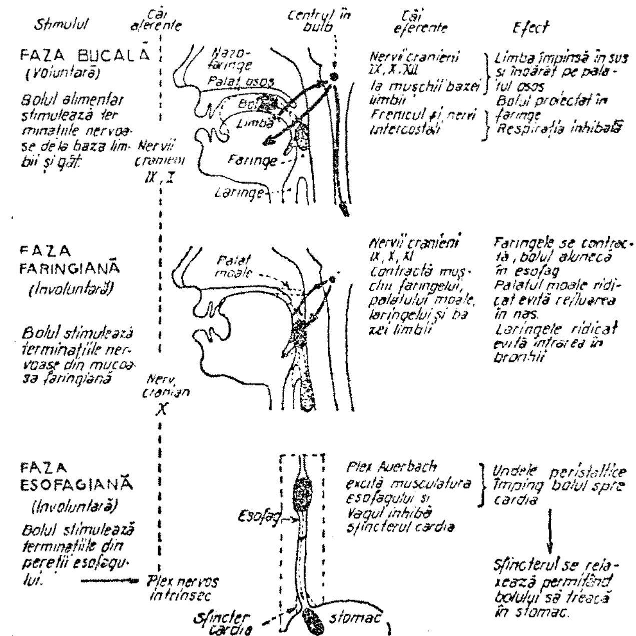


Fig. 292. Fazele și reglarea deglutiției.

Stomacul este un organ cavitar ce se află între esofag și intestin, în care alimentele, după un timp mai mult sau mai puțin îndelungat de depozitare, în funcție de natura lor fizico-chimică, se amestecă cu sucul gastric și sunt pregătite chimic și mecanic pentru evacuarea fracționată în duoden.

În esență, transformările suferite de alimente în stomac sunt rezultatul acțiunii enzimatice a secreției gastrice și a motilității stomacului.

Suprafața mucoasei stomacale este tapisată cu glande gastrice, îndeosebi fundul și corpul gastric conținând glande tipice care secretă constituenții principali ai sucului gastric.

Porțiunea orizontală, în care stratul muscular este bine reprezentat, are un rol major în procesul de amestecare a alimentelor cu sucul gastric și de constituire a chimului.

Peretele stomacului respectă structura generală anatomică a tubului digestiv, fiind format din patru straturi: mucoasă, submucoasă, musculară și seroasă, dar prezintă și o serie de particularități ce vor fi prezentate mai jos.

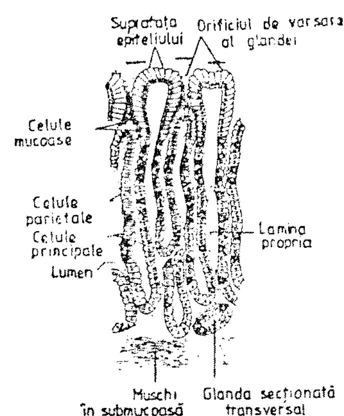


Fig. 293. Secțiune prin mucoasa gastrică din regiunea corpului stomacului.

Astfel, glandele gastrice propriu-zise din regiunea corpului și fundului stomacului prezintă în constituția lor patru tipuri de celule (fig. 293):

— celule mucoase, din regiunea gâtului glandelor, care secretă mucus;

— celule oxintice sau parietale, situate în cea mai mare parte în jumătatea superficială a glandelor fundice, ce produc acidul clorhidric; aceste celule sunt bogate în mitocondrii, care furnizează energia necesară concentrării de peste un milion de ori a ionului de H^+ preluat din mediul intern;

— celule principale ale corpului sau celule zimogene, care sunt situate în cele 2/3 profunde ale glandei, secretă pepsină și, probabil, renina gastrică;

— celule endocrine reprezentate de: celule enterocromafine, care secretă serotonină, dispuse mai ales la nivelul antrului și duodenului; celule argirofile, care conțin somatostatin, histamină, dopamină și enkefaline; celule care secretă enteroglucagon; celule enterocromafin-*like*, prezente în mucoasa fundică, ce secretă probabil catecolamine; celule G, dispuse în regiunea antrală, ce secretă gastrină, ACTH, endorfine, enkefaline.

Pătura musculară circulară a stomacului este mai bine dezvoltată decât cea longitudinală, fibrele acesteia din urmă fiind prezente mai ales în părțile anterioară și posterioară ale organului. Sfincterul piloric este alcătuit în principal de fibre circulare.

9.2.2.1. Secreția gastrică

Principalul produs de secreție al stomacului este sucul gastric eliberat de glandele fundice pilorice și cardiale ale mucoasei gastrice.

Sucul gastric este un lichid cu o puternică reacție acidă.

Cantitatea totală secretată în 24 de ore este în medie de 1 500 ml. Densitatea sucului gastric este cuprinsă între 1,002—1,009. La adult, pH-ul sucului gastric are valoarea cuprinsă între 0,9—1,5, iar la vârsta de un an 5,8—4,4. Sucul gastric conține 99% apă și 1% substanțe solide, din care 0,6% substanțe anorganice și 0,4% organice.

Conținutul sucului gastric normal este reprezentat de:

Cationi: Na^+, K^+, Mg^{2+} (pH aproximativ 1,0).

Anioni: Cl^-, HPO_4^{-2} SO_4^{-2}.

Pepsine: I—III.

Gelatinază.

Mucus.

Factor intrinsec.

Apă.

Cea mai importantă substanță anorganică este *acidul clorhidric*. În afara acestuia, sucul gastric mai conține *ClNa, ClK, fosfat de calciu* și, în măsură mai redusă, *bicarbonat de sodiu*, mai ales în sucul glandelor pilorice și cardiale.

Acidul clorhidric se găsește în proporție de 1,8—2,3 g/l, din care 0,7—1,4 g/l sub formă liberă și aproape 1 g/l combinat.

Împreună cu acizii organici: lactic, butiric și carbonic, HCl asigură aciditatea totală a sucului gastric.

Mecanismul de formare al acidului clorhidric este localizat, după Hollander (1962), la nivelul celulelor oxintice (fig. 294); ele efectuează un lucru impresionant, care necesită consum energetic.

Celulele oxintice (parietale) secretă o soluție electrolitică conținând maximum aproximativ 160 milimoli de HCl la litru de suc gastric. Această soluție are un pH în jur de 0,8, ceea ce indică o puternică aciditate, ionul de H^+ fiind în concentrație de aproximativ 3 milioane de ori mai mare față de cea din sângele arterial. Mecanismul de transport al H^+ necesită în aceste condiții consumul unei energii de peste 1 500 calorii la 1 litru de suc gastric.

Analizând topografia și structura celulelor oxintice, se observă că acestea conțin un sistem de canaliculi intracelulari. Acidul clorhidric este format la nivelul membranei canaliculilor, fiind apoi condus la exterior.

Etapele de formare a HCl sunt următoarele: la nivel intracelular ionii de H^+ rezultați din metabolizarea glucidelor sau din ionizarea apei sunt preluați de sistemele respiratorii de transport *(flavoprotein-citocrom)*

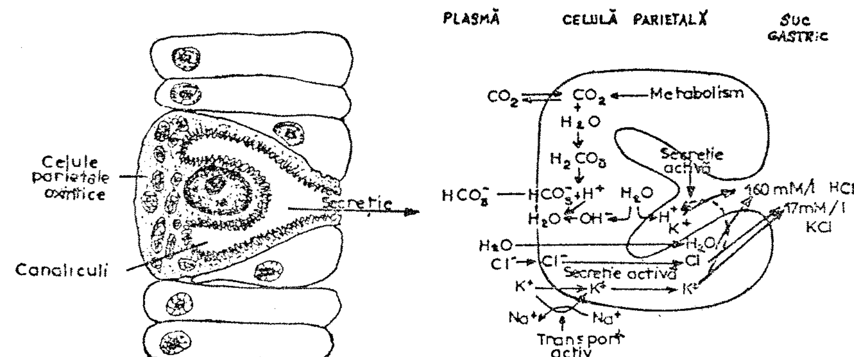


Fig. 294. Teoria protonică a formării acidului clorhidric.

Fig. 295. Mecanismul secreției HCl de către celulele parietale gastrice.

în vederea combinării cu oxigenul activat. Din reacția cu O_2 activat rezultă apa, care disociază, generând OH^- ce este reținut în celulă și H^+ care este transportat activ în sistemul de canalicule excretoare la schimb cu ionii de K^+ în prezența H^+, K^+-ATPazei.

Pentru fiecare moleculă de H^+ secretată de stomac se reține în celula oxintică o moleculă de OH^-; prin reacția dintre CO_2 (produs de metabolismul celular oxintic) și apa intracelulară, în prezența anhidrazei carbonice, se formează acid carbonic, ce disociază în H^+ și anionul bicarbonic HCO_3^-. Ionul de H^+ va reforma împreună cu ionul OH^- obținut anterior apa, în timp ce anionul bicarbonic va fi trecut prin polul bazal în sânge, formând aici bicarbonatul, care determină alcalinizarea plasmei din cursul digestiei gastrice proporțional cu cantitatea de acid secretată (fig. 295).

Deplasarea în plasma sanguină a anionului HCO_3^- are loc prin intervenția unei pompe Cl/HCO_3 la schimb cu ionul de Cl^-, care trece activ din citoplasma celulelor oxintice în secreția gastrică; urmează combinarea anionului Cl^- cu H^+ trecut anterior, rezultând HCl, și a altor cantități de Cl^- cu ionul de K^+, formând ClK.

Trecerea anionului Cl^- în secreția gastrică creează un potențial negativ de (—40 mV)—(—70 mV) în canaliculi, ce favorizează difuziunea pasivă a ionului de K^+ încărcat pozitiv, din citoplasma oxintică în canaliculi.

Transportul de Cl^- are loc și în condițiile în care secreția de H^+ este stopată, ducând la concluzia că deplasarea acestui ion se face printr-un mecanism dublu, dependent și independent de secreția H^+.

Apa trece din celulele oxintice în canaliculi prin osmoză.

Rezultă o soluție finală care conține HCl în concentrație de 160 milimoli la litru și ClK în concentrație de 17 milimoli la litru.

Formarea secreției gastrice este înalt-dependentă de energia metabolică. Transportul hidrogen-ionilor împotriva unui gradient de concentrație de trei milioane de ori mai mare necesită o amplă sursă de energie, pentru care este necesar un substrat metabolic adecvat. Numeroși cercetători apreciază că energia necesară transportului H-ionilor este preluată din scindarea ATP.

O altă ipoteză, ipoteza „redox“ (Walsh, 1973), presupune că energia din reacțiile de oxido-reducere ce au loc în afara mitocondriei este folosită direct pentru translocarea și deplasarea H^+. Acest proces ar fi similar mecanismului chemo-osmotic din cursul formării gradientului protonic în mitocondrie în cursul respirației celulare.

Rolul acidului clorhidric este de a denatura proteinele și de a le pregăti pentru acțiunea proteolitică a pepsinei și catepsinei. De asemenea, transformă Fe^{3+} în Fe^{2+} absorbabil, stimulează eliberarea de secretină (hormon intestinal) în contact cu mucoasa duodenală și exercită un efect bactericid.

Dintre substanțele organice conținute în sucul gastric enzimele sunt cele mai importante. Acestea sunt: *pepsina, catepsina, labfermentul, lipaza gastrică, lizozimul* și *ureaza.*

Principala enzimă a sucului gastric este *pepsina,* o enzimă de tip proteazic secretată de către celulele principale ale glandelor fundice sub formă de proenzimă, numită pepsinogen. Acesta trece spontan în pepsină la un pH sub 6, procesul realizându-se în faze intermediare, în parte reversibile și dependente de pH, prin desprinderea unui peptid sub influența HCl și a unor mici cantități de pepsină. Pepsinogenul este precursorul celor trei tipuri de pepsină existente în sucul gastric. Biosinteza pepsinogenului, mai exact a grupelor de pepsinogeni (PG I, PG II), se realizează pe căile cunoscute ale sintezei proteice intracelulare. După sinteză, moleculele de pepsinogen sunt depozitate în granule secretoare, de unde vor fi eliberate în cavitatea gastrică, iar o fracțiune redusă va fi descărcată în sânge prin polul bazal al celulelor secretoare. Activitatea pepsinogenică poate fi astfel depistată în plasmă și urină, în cea din urmă prin dozarea uropepsinogenului.

Toți factorii care favorizează creșterea secreției gastrice acide activează în general și eliberarea de pepsină (gastrina, secretina, histamina, hiperglicemia insulinică).

Pepsinele sunt endopeptidaze ce hidrolizează proteinele, solubilizându-le mai întâi sub formă de acid-albumine și apoi scindându-le în albumoze și peptone, polipeptide cu șase resturi de aminoacizi; nucleoproteinele sunt separate în acizi nucleici și proteine, în timp ce keratinele, protaminele și mucina nu sunt atacate.

O altă enzimă proteolitică este *catepsina,* care participă la digestia proteinelor numai la sugar, unde sucul gastric este slab acid. Considerată până acum ca o unitate specifică, s-a dovedit că este de fapt o fracție de pepsinogen.

Labfermentul, denumit și *presură* sau *renină gastrică,* produce coagularea laptelui prin mecanismul precipitării cazeinogenului solubil, pe care-l transformă în cazeină și paracazeină în prezența Ca^{2+}. La omul adult se găsește în cantitate mică și acționează la un pH optim de 4,5—5,5. Coagulul cuprinde particule grăsoase și separă un lichid restant, lactoserum, în compoziția căruia intră substanțe minerale, lactoză și proteine necoagulate (lactoalbumine și lactoglobuline), care sunt atacate de pepsină. Separarea laptelui, sub acțiunea sa, în două fracțiuni, una solidă, care rămâne în stomac, și alta lichidă, evacuată rapid în intestin, reprezintă un fenomen de adaptare care permite stomacului de sugar să primească o cantitate de lapte apreciabilă în raport cu volumul acestuia, ingerat în 24 de ore de-a lungul celor aproximativ opt mese.

In prezent, existența enzimei este contestată atât la sugar, cât și la adult, toate enzimele proteolitice gastrice având capacitatea de a coagula laptele.

Lipaza gastrică este o enzimă întâlnită doar în stomacul copilului, activă la pH 5,5 și inactivă în mediu mai acid. Ea acționează asupra trigliceridelor ce conțin acizi grași cu lanț lung, eliberând cantități mici de acizi grași și gliceride parțiale. La sugar, enzima hidrolizează 25% din lipidele laptelui.

Gelatinaza scindează gelatina, o proteină componentă a țesutului conjunctiv.

Lizozimul, asemănător celui produs în secreția salivară, scindează glucidele, acționând optim la pH de 5,3.

Ureaza gastrică este un produs al celulelor mucoase și al bacteriilor din sucul gastric, acțiunea ei, de scindare a ureei, fiind minoră.

Ureea disponibilă pentru hidroliză intră în contact cu enzima când apa traversează mucoasa gastrică în timpul secreției gastrice. Rezultă că în timpul secreției acide o mică cantitate de uree este hidrolizată în mucoasă, produsele rezultate fiind alcaline: două molecule de amoniac pentru o moleculă de CO_2.

Cantitatea de amoniac formată fiind egală numai cu 1/500 părți din cantitatea de acid secretată, hidroliza ureei nu contribuie la neutralizarea acidului la subiecții normali, în afara cazului când se ingeră mari cantități de uree (15—25 g), neutralizarea putând ajunge până la jumătate din activitatea gastrică.

Sucul gastric mai conține și *factorul intrinsec* secretat la om de glandele fundice și care este o mucoproteină cu greutate moleculară de 53 000. Factorul intrinsec favorizează absorbția vitaminei B_{12} (factorul extrinsec), indispensabilă eritropoiezei.

Când factorul intrinsec lipsește, vitamina B_{12} nu se mai absoarbe și apare anemia pernicioasă.

Stimularea histaminică, colinergică sau gastrică duce la creșterea imediată a secreției de factor intrinsec în paralel cu creșterea secreției acide. Complexul factor intrinsec-vitamina B_{12} este rapid distrus în mediul acid, ceea ce ar explica eliberarea gastrică în cantități mari a factorului intrinsec, cantități de 100—200 de ori mai mari decât cele necesare absorbției vitaminei B_{12}.

Existența unei diastaze proteolitice, ca pepsina în sucul gastric acid, a pus problema autodigestiei stomacului. Se consideră că rezistența mucoasei gastrice față de acțiunea acidului gastric se datorează fie alcalinității protoplasmei, fie unei acțiuni neutralizante asigurate de secreția unor antifermenți. Acest rol îl are *mucina*, care este o mucoproteină secretată atât de celulele mucoase ale gâtului glandelor fundice, cât și de celulele caliciforme care tapetează mucoasa gastrică. Suprafața stomacului este acoperită de un strat de mucus cu o grosime de 1—1,5 mm, având reacție alcalină sau neutră, cu excepția zonelor de formare a acidului clorhidric.

Stratul mucos exercită atât protecție mecanică, cât și chimică a mucoasei gastrice. Aceasta din urmă se realizează prin capacitatea de a fixa și neutraliza HCl (100 ml mucus neutralizează 40 ml HCl 0,1 N). Pe de altă parte, pepsina care difuzează în stratul de mucus este inactivată prin absorbția de către pH-ul alcalin al mucinei. Iritarea chimică, mecanică, cât și lezarea mucoasei modifică secreția de mucus, conferind protecției exercitate de acesta un caracter dinamic și adaptativ.

9.2.2.2. Reglarea secreției gastrice

Sucul gastric se secretă aproape continuu, în cantitate foarte redusă în fazele interdigestive și cu creștere maximă în cursul digestiei.

Secreția bazală de suc gastric, nestimulată, reprezintă 5—10% din valoarea celei stimulate. Valorile secreției bazale variază între 0—5 mEq/h și reprezintă efectul acțiunii sumate a diferitelor influențe nervoase sau umorale cu rol stimulator sau inhibitor ce se exercită în permanență asupra stomacului.

Tonusul vagal constant ce determină eliberarea continuă de acetilcolină constituie factorul principal care menține secreția gastrică bazală. Influențele nervoase asupra nivelului secreției bazale pot fi dovedite prin studiul subiecților numai cu fistulă gastrică, astfel depresiile psihice scad secreția bazală, în timp ce agresivitatea o crește.

Reglarea și adaptarea activității secretorii a stomacului se fac prin control nervos și umoral.

Reglarea nervoasă este reprezentată de dublul mesaj informațional care circulă de la periferie pe căi senzitive la centru și, de aici, pe calea nervilor vagi la glandele gastrice, realizând un răspuns prompt cu o secreție acidă bogată în enzime proteolitice.

Pe calea aferentă senzitivă sosesc semnale de la receptorii optici, auditivi, gustativi, precum și de la mecano- și chemoreceptorii din stomac și intestin, mesaje ce sunt trimise nucleului dorsal al vagului din bulb. De aici, calea eferentă urmează calea fibrelor parasimpatice preganglionare și postganglionare ce pun în libertate acetilcolina la nivelul terminațiilor.

Mediatorul parasimpatic acționează atât direct asupra celulelor parietale oxintice, stimulându-le, cât și indirect, favorizând eliberarea în circulație la nivelul mucoasei antrului piloric a unui hormon numit *gastrină*.

Activitatea secretorie, ca, de altfel, și cea motorie, a stomacului este în permanență controlată de sistemul vegetativ parasimpatic ca principal agent stimulator. Aferențele și eferențele acestui sistem asigură reflexe gastrosecretoare lungi, vago-vagale, și scurte, colinergice intramurale.

Sistemul simpatic, mai puțin important, participă la coordonarea activității secretorii a stomacului, având un rol inhibitor asupra acesteia, atât prin acțiune directă asupra celulelor parietate secretoare, cât și indirect, prin influențarea motricității vasculare și, deci, a fluxului sanguin din mucoasa gastrică. Simpaticul deține în același timp și o funcție trofică, stimulând diferențierea celulară și regenerarea mucoasei gastrice (fig. 296).

Reglarea neuro-umorală a secreției gastrice cunoaște trei faze, și anume: *cefalică, gastrică* și *intestinală*.

Faza cefalică se realizează prin mecanisme reflex condiționate și reflex necondiționate, la care se adaugă componenta umorală.

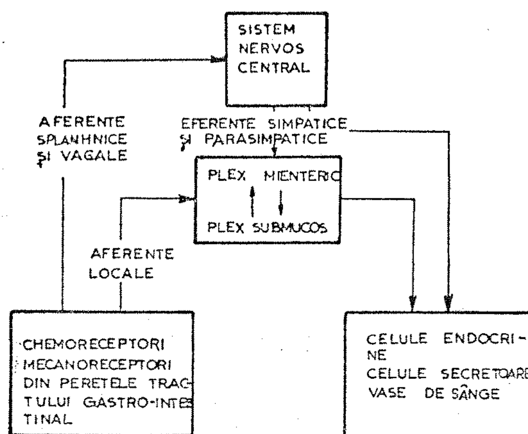


Fig. 296. Căile reflexe intrinseci şi extrinseci din tractul gastro-intestinal.

a) Mecanismul reflex condiţionat, denumit şi faza psihică, este declanşat de un complex de factori care pot acţiona disparat sau asociat ca, de exemplu: excitaţii vizuale, olfactive şi auditive legate de pregătirea mesei, discuţii sau chiar numai gândul referitor la anumite mâncăruri preferate, cronologia orelor de masă, obiceiuri alimentare, condiţionarea la un excitant natural ori artificial asociat în prealabil cu alimentarea etc. Apare astfel un complex de senzaţii care dau naştere apetitului ce declanşează secreţia gastrică condiţionată, în care un rol principal îl are scoarţa cerebrală, de la care pleacă impulsuri stimulatoare spre nucleul dorsal al vagului (fig. 297) prin intermediul hipotalamusului, iniţiind secreţia psihică. Vagotomia aboleşte răspunsul gastrosecretor.

Anumite stări psihice influenţează secreţia gastrică. Aceste aspecte au fost observate pe subiecţi cu fistule gastrice permanente. Emoţiile şi stările depresive scad secreţia de suc gastric, în timp ce comportamentul ostil şi agresiv o stimulează.

b) Mecanismul reflex necondiţionat: prezenţa alimentelor în cavitatea bucală, gustul, masticaţia şi deglutiţia lor determină reflex secreţia gastrică prin excitarea receptorilor buco-faringieni, de la care impulsurile urmează calea nervilor gustativi spre centrul bulbar reprezentat de nucleul dorsal al vagului. Calea eferentă a arcului reflex este reprezentată de nervii vagi.

Mecanismul nervos reflex de stimulare a secreţiei gastrice pe calea reflexelor condiţionate şi necondiţionate a fost demonstrat de I. P. Pavlov pe animale cu fistulă dublă, esofagiană şi gastrică (fig. 298).

În cursul masticaţiei şi deglutiţiei, deşi alimentele nu ajung în stomac, aceste animale prezintă o creştere a secreţiei gastrice ce este abolită de vagotomie.

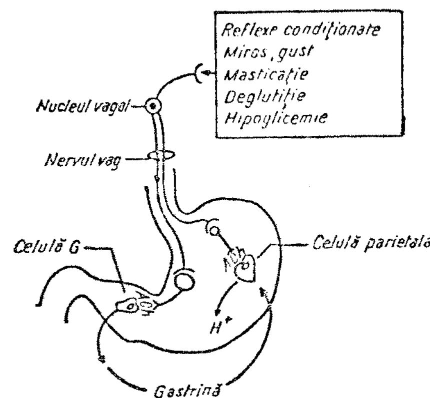


Fig. 297. Reglarea secreţiei gastrice în faza cefalică.

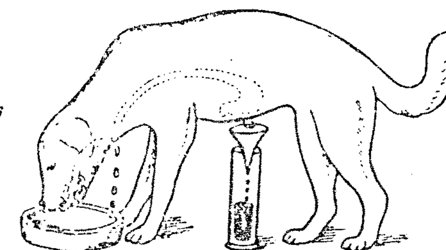


Fig. 298. Experienţa prânzului fictiv demonstrat de Pavlov.

În timpul fazei cefalice există şi o participare *umorală* (vezi fig. 297) reprezentată prin acetilcolină şi gastrină, mediate pe cale vagală (prânzul fictiv determină un puternic răspuns secretor al micului stomac Heidenheim, denervat vagal). Vagul exercită şi o acţiune stimulatoare directă asupra celulelor secretoare, demonstrată prin faptul că secreţia de suc gastric la nivelul micului stomac Pavlov (pungă stomacală derivată, cu inervaţia vagală păstrată) are loc în cazul administrării prânzului fictiv, chiar dacă animalelor li s-a extirpat în prealabil antrul piloric eliberator de gastrină.

Secreţia gastrică este influenţată şi de impulsuri ce sosesc la centrul bulbar, de la sistemul limbic, hipotalamus şi alţi centri nervoşi superiori.

Stimularea sistemului limbic şi a hipotalamusului anterior măreşte activitatea eferentă vagală şi, implicit, secreţia gastrică.

Hipoglicemia insulinică are efect analog, probabil prin acţiune directă asupra hipotalamusului, efect ce este abolit de vagotomie şi atropină. Excitarea hipotalamusului posterior determină o secreţie gastrică acidă, tardivă, neinfluenţată însă de vagotomie, şi suprimată numai de dubla suprarenalectomie.

Se pare că hipotalamusul este implicat în două mecanisme secretoare gastrice: unul nervos vagal şi altul umoral, ce acţionează prin adenohipofiză şi corticosuprarenală. Stimularea secreţiei gastrice acide de către insulină se realizează, de asemenea, prin mecanism central hipotalamic, cu participarea nervilor vagi. Mecanismul intercentral este relevat şi de faptul că în faza cefalică stimularea secreţiei gastrice este obişnuit asociată cu senzaţia de foame.

Experimental s-a demonstrat, de altfel, că în aceeaşi regiune hipotalamică, unde se află centrii care controlează ingestia de alimente, se găsesc şi centrii care reglează secreţia gastrică.

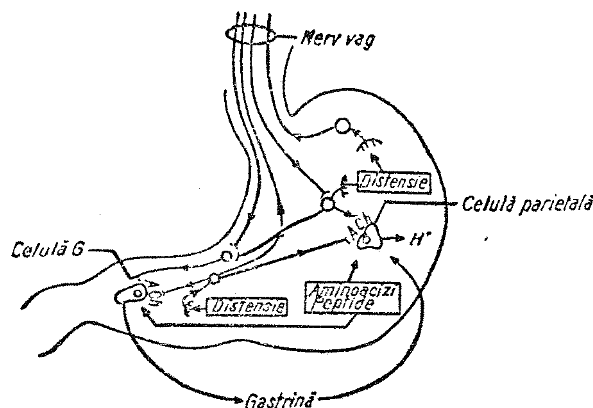


Fig. 299. Reglarea secreției gastrice în faza gastrică.

Faza gastrică (necondiționată) este declanșată de pătrunderea și prezența alimentelor în stomac. Ea continuă timp de aproximativ 3—4 ore, interval în care alimentele sunt supuse digestiei gastrice și pregătite pentru evacuare în duoden.

Sucul gastric elaborat în timpul acestei faze este puternic acid și bine reprezentat enzimatic.

Acțiunea stimulatoare asupra secreției sucului gastric este determinată de excitarea receptorilor gastrici și destinderea pereților stomacului de către alimente. Pe cale vagală, impulsurile ajung la nucleul vagal bulbar, de unde pleacă comenzile efectoare la glandele secretoare parietale. Mecanismul nervos a fost dovedit experimental prin excitarea mecanică a mucoasei și prin distensia moderată a pungii gastrice principale a modelului experimental Pavolv. În ambele situații este determinată secreția micului stomac, realizat ca o pungă derivată ce păstrează legăturile nervoase cu stomacul propriu-zis. De asemenea, distensia stomacului unui animal căruia i s-a îndepărtat antrul (eliberator de gastrină) declanșează secreția de acid și pepsină. Toate aceste răspunsuri sunt mult reduse după vagotomie. Abolirea completă are loc numai după administrarea de atropină, ceea ce sugerează că, pe lângă reflexul lung de tip vago-vagal, mecanismul nervos este completat cu un reflex local colinergic determinat de plexurile intramurale (fig. 299).

Reglarea umorală a secreției gastrice este împletită intim cu cea nervoasă și este reprezentată mai discret în faza cefalică, intensificând în schimb puternic secreția în faza gastrică.

Funcționarea celulelor parietale ale stomacului este modulată de trei clase de reglatori umorali: cei aduși de circulația sanguină, cei eliberați local la nivelul terminațiilor nervoase și cei eliberați de mucoasă, din care difuzează apoi spre celulele parietale prin spațiul extracelular.

Acetilcolina este eliberată la nivelul terminațiilor parasimpatice în imediata apropiere a celulelor parietale gastrice și a celulelor musculare prin mecanisme reflexe lungi și scurte (locale). La nivelul peretelui gastric, sistemul colinergic nu este singurul prezent, el intricându-se cu mediatori peptidergici (substanța P, VIP), purinergici (ATP), prostaglandinici, a căror prezență a fost dovedită imunohistochimic.

Acetilcolina eliberată la nivelul celulelor parietale efectoare le stimulează pe acestea direct prin cuplare pe receptorii muscarinici, având ca efect final creșterea secreției de hidrogen-ioni. O altă cale de acțiune a acetilcolinei este cea de stimulare a eliberării de gastrină și probabil de histamină.

Acetilcolina este un stimul puternic pentru anumiți componenți, cum sunt pepsina și factorul intrinsec.

În mecanisml secretor colinergic al celulelor parietale un rol important îl joacă calciul, stimularea colinergică a acestor celule fiind cuplată cu creșterea influxului de calciu extracelular.

Așa după cum este cunoscut, calciul este un veritabil mesager secundar intracelular care, împreună cu nucleotidele ciclice, ar regla activitatea unor importante enzime: anhidraza carbonică, protein kinaza și fosfodiesteraza.

Gastrina este unul din cei mai bine studiați hormoni gastro-intestinali a cărei acțiune a fost evidențiată în 1906, de Edkins, prin stimularea mucoasei antrale.

În 1964, Gregor și Tracy izolează un polipeptid din antrul gastric, iar Mc Guigan identifică celulele G secretoare de gastrină.

Deși este eliberată predominant de antrul piloric, cantități mici de gastrină au fost găsite și în regiunea cardiei.

O activitate gastrin-*like* are și intestinul subțire, și chiar colonul.

Au fost izolate chimic și funcțional trei tipuri de gastrine: *big-gastrina*, formată din 34 de aminoacizi, *little-gastrina*, cu 17 aminoacizi, și *mini-gastrina*, cu 14 aminoacizi.

Gastrina 17 este cea mai activă formă a gastrinei circulante și pare a fi cel mai important component în cadrul reglării umorale a secreției gastrice.

Structura G_{34} și G_{17} este următoarea:

G_{34}:

pGlu-Leu-Gly-Pro-Glu-Gly-Pro-His-Leu-Val-Ala-Asp-Pro-Ser-Lys-
-Lys-Glu-Gly-Pro-Try-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-(Try-
-Met-Asp-Phe-NH_2)

( ) — partea activă a gastrinei

G_{17}:

pGlu-Gly-pGlu-Try-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-
(Try-Met-Asp-Phe-NH_2)

( ) — partea activă a gastrinei

Gastrina este eliberată în prezența peptidelor, aminoacizilor și calciului prin activare nervos reflexă și prin acțiunea catecolaminelor circulante și bombezinei (hormon eliberat de mucoasa duodenală).

Eliberarea se face în circulația sanguină de la nivelul celulelor G (secretoare de gastrină) prezente în pilor, antru și duodenul proximal.

Cea mai mare cantitate de gastrină serică este secretată de antru.

Membrana celulelor G este prevăzută cu microvilozități ce posedă receptori atât pentru stimularea, cât și pentru inhibarea eliberării de gastrină.

Pentru activitatea biologică este esențială prezența tetrapeptidului COOH-terminal format din patru aminoacizi diferiți, fracție activă care se găsește și sub formă de preparat comercial (pentagastrina).

Eliberarea de gastrină crește în magnitudine și durată în condițiile menținerii unui pH intragastric mai mare de 3 și, de asemenea, în prezența proteinelor sau aminoacizilor. În privința ultimului aspect, există chiar un raport de proporționalitate între perfuzia intragastrică cu o soluție de peptone la pH constant și cantitatea de gastrină serică.

Deși pe parcursul a 24 de ore cantitatea de secreție gastrică este înaltă seara și scăzută dimineața, nu există un paralelism între cantitatea acesteia și concentrația din plasmă.

Cercetările făcute pentru a elucida mecanismul de secreție al gastrinei au arătat că există cel puțin patru căi de eliberare, și anume: stimularea vagală, distensia gastrică, stimularea umorală și stimularea alimentară.

Există numeroase dovezi experimentale care indică faptul că eliberarea de gastrină de către celulele G din mucoasa antrală este și de natură direct colinergic-receptorială. Astfel, acetilcolina aplicată pe mucoasa antrală stimulează secreția de gastrină chiar dacă antrul piloric este denervat sau transplantat. De asemenea, aplicarea pe mucoasa antrală de anestezice locale (procaină sau cocaină) împiedică consecutiv eliberarea de gastrină, în timp ce acțiunea gastrin-secretoare a acetilcolinei aplicate direct persistă (fig. 300).

Se pare, deci, că stimulii mecanici sau chimici pot să-și exercite efectele lor excito-secretoare de gastrină atât prin intermediul receptorilor colinergici ce sunt în legătură cu terminațiile postganglionare vagale și „blocați" de anestezice locale, cât și prin receptori colinergici diferiți de primii, prin intermediul cărora acetilcolina provoacă secreția celulelor G.

Incă din faza cefalică, aferențele vagale stimulează nu numai activitatea secretorie a glandelor fundice, ci și a celulelor G.

Există dovezi recente ce sugerează că eliberarea vagală a gastrinei s-ar realiza și printr-un mecanism necolinergic cu transmiterea peptidergică și mediat de bombezină (Walsh, 1980).

Distensia locală gastrică, atât cea izolată a antrului, cât și cea a pungii fundice determină, de asemenea, stimularea eliberării de gastrină din antru.

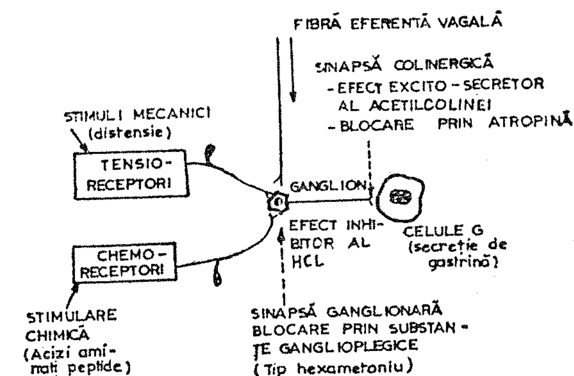


Fig. 300. Schema mecanismului nervos implicat în secreția gastrinei.

Substanțele ganglioplegice împiedică transmisia semnalelor date de distensie, ceea ce face să se presupună existența în peretele gastric a unor plexuri nervoase intramurale ce realizează legături între receptorii antrali și celulele G. Mecanismul acestei căi este realizat prin reflexe locale, colinergice, întrucât efectele distensiei sunt blocate de atropină. În acest mod, inervația intrinsecă locală își adaugă acțiunea la cea a aferențelor vagale extrinseci provenite de la regiunile antrală și pilorică, în vederea stimulării secreției de gastrină. Mecanismul fiind colinergic în ambele cazuri, nu este exclusă o cale finală comună.

Pe calea stimulării alimentare se descriu descărcări de gastrină determinate de proteine administrate intragastric. În schimb, în cazul administrării intravenoase sau direct în intestinul subțire a acestora, efectul asupra secreției gastrinei nu mai are loc, cu toate că se înregistrează o creștere a secreției gastrice acide, ceea ce demonstrează mecanismul chimic de acțiune a acestei căi.

Sumarea acțiunii mecanice (distensia) și chimice (proteine) amplifică corespunzător eliberarea gastrinei. Nivelul secreției gastrice ca răspuns la gastrină (200 ml/oră) este mai mic decât la stimularea nervoasă (500 ml/oră), dar durează mai mult (câteva ore), acționând atât timp cât hrana rămâne în stomac.

Stimularea pe cale umorală a gastrinei este realizată și de bombezină și de calciu. Dacă pentru primul factor s-a dovedit realizarea acțiunii sale pe cale vagală peptidergică, pentru calciu mecanismul intim excito-secretor este încă neelucidat.

Eliberarea de gastrină cunoaște și influențe inhibitoare. Astfel, scăderea pH-ului gastric sub 2,5 este un factor de inhibiție a gastrinei ce afectează îndeosebi nivelurile de solicitare din timpul digestiei și care se constituie ca un veritabil mecanism de retrocontrol.

Eliberarea de gastrină este inhibată și de unii hormoni peptidici: somatostatin, glucagon, secretină, peptidul intestinal vasomotor (VIP), peptidul inhibitor gastric (GIP), colecistokinină (CCK), calcitonină.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune al gastrinei, datele de până în prezent sunt controversate, atât cu privire la existența receptorilor pentru gastrină pe celulele parietale, cât și referitor la medierea intracelulară a acțiunii gastrinice.

S-au propus mai multe căi posibile de acțiune a gastrinei:

a) prin eliberare de acetilcolină la nivelul terminațiilor nervoase, cu acțiune locală a acesteia pe celula organului receptor (celulele parietale și zimogene gastrice);

b) prin eliberare de histamină prezentă, de altfel, în mari cantități la nivelul mucoasei gastrice (sub influența gastrinei ar crește activitatea histidin decarboxilazei și capacitatea de formare a histaminei).

Conform teoriei lui Code (1965), acetilcolina și gastrina stimulează formarea și eliberarea de histamină, aceasta din urmă ca mediator final comun pentru stimularea celulelor secretoare parietale (acțiune în serie).

Un alt model funcțional (Grossman și Kenturek, 1979) admite că acțiunea celor trei mediatori ar fi interdependentă, stimularea unuia crescând sensibilitatea celorlalți doi receptori, iar blocarea unuia diminuând sensibilitatea față de secretagogii specifici la cei neblocați.

Efectele fiziologice ale gastrinei sunt reprezentate de acțiuni multiple, secretorii, motorii și trofice: în cadrul stimulării secreției gastrice, ea crește puternic secreția de hidrogen-ioni și de pepsină; participă alături de pancreozimin-colecistokinină, dar într-o măsură mai mică decât aceasta, la stimularea secreției enzimatice pancreatice; stimulează creșterea mucoasei gastrice, în special a stratului secretor acid prin stimularea sintezei de ARN, ADN și a proteinelor; determină creșterea ușoară a factorului intrinsec; este implicată în reglarea eliberării de insulină; reprezintă un puternic stimulent al musculaturii digestive, îndeosebi al regiunii antrale și, deci, al evacuării gastrice.

Histamina este al treilea mediator al secreției gastrice. Descrisă din 1920, de Popielski, ca având acțiune stimulatoare asupra celulelor secretoare ale stomacului, participarea ei la reglarea umorală a activității gastrice s-a dovedit complexă și departe de a fi complet descifrată.

Eliberată din bazofile, mastocite, trombocite și celulele enterocromafine ale sistemului APUD, ea acționează prin intermediul receptorilor H_1 și H_2 la nivelul organelor-țintă. Activitatea glandelor gastrice poate fi influențată atât de histamina adusă pe calea circulatorie generală, cât și de cea eliberată local.

Histamina se eliberează la nivelul unor celule specializate din mucoasa gastrică, probabil printr-un mecanism cAMP-dependent.

Ionii de calciu intervin și ei în producerea histaminei, favorizând eliberarea acesteia.

Așa după cum s-a arătat mai sus, eliberarea de histamină ar fi declanșată de către acetilcolină și gastrină, ca mediator final comun sau, după alte păreri, ea s-ar secreta în mod continuu, determinând potențarea sensibilității celulelor parietale față de secretagogi. Nu este exclus ca ambele teorii să reflecte adevărul, la nivelul celulelor parietale reali-

zându-se integrarea răspunsului secretor la variate stimulări.

Răspunsul secretor la administrarea de histamină este dependent și proporțional cu masa celulelor parietale. Acest efect este atât de reproductibil, încât se folosește ca test (testul maximal Kay) pentru calcularea masei celulare parietale (MCP).

Histamina crește volumul sucului gastric și secreția ionilor de H^+ care, la rândul lor, determină creșterea debitului clorhidric orar, amândouă efectele fiind realizate pe receptorii H_2. În paralel, s-a mai constatat creșterea moderată a debitului de pepsină și de factor intrinsec. Comparativ cu gastrina, efectul histaminic de stimulare a acidității gastrice și producerii de pepsină este mai puternic (fig. 301).

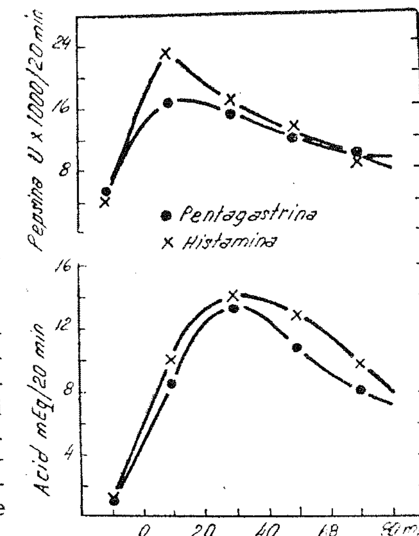


Fig. 301. Efectul comparativ al injecției subcutanate de pentagastrină și histamină asupra secreției gastrice.

Un alt factor umoral ce acționează asupra secreției gastrice este reprezentat de *prostaglandine*, prezente ca hormoni locali în mucoasa stomacului. Efectul este inhibitor pentru prostaglandinele din grupa E (PGE_1 și PGE_2) și a fost dovedit atât pe micul stomac Pavlov cu inervația păstrată, cât și pe modelul denervat Heidenhein.

PGE scad volumul total de suc gastric, debitul de acid clorhidric și de pepsină. Diminuarea secreției s-ar explica fie prin scăderea formării cAMP (inhibarea activității sau sintezei adenilat ciclazei), fie prin competiție directă cu cAMP.

Faza intestinală: secreția sucului gastric se prelungește și după golirea stomacului, dar la un nivel mai redus. Producerea de suc gastric în această fază este, la rândul ei, reglată nervos și umoral, atât în sens stimulator, cât și inhibitor.

Mecanismul nervos a fost dovedit prin creșterea secreției de suc gastric ca urmare a distensiei duodenale, într-un mic stomac fundic cu inervația păstrată, ca și de suprimarea ei la anestezierea sau atropinizarea mucoasei intestinale.

Totuși, rolul principal în reglarea fazei intestinale îl dețin mecanismele umorale, căci secreția gastrică ce apare după stimularea mecanică sau chimică a duodenului are loc chiar dacă sunt secționate toate legăturile nervoase ale stomacului.

Factorul umoral principal care acționează este gastrina, numită de Grossman gastrina intestinală (1968), secretată de mucoasa duodenală.

Acțiunea ei stimulatoare a fost dovedită atât experimental, cât și pe pacienți antrectomizați. Alți hormoni intestinali care stimulează secreția acidă a stomacului sunt motilinul și bombezina.

Unele substanțe chimice, cum ar fi acizii, grăsimile și produșii de digestie lipidică, soluțiile hipertonice, venite în contact cu mucoasa duodenală au efecte inhibitoare asupra secreției gastrice. Această acțiune se exercită pe căi nervoase insuficient elucidate, dar în care sunt probabil interesate fibre vagale inhibitoare necolinergice și neadrenergice, inervația simpatică și plexurile intramurale.

Principalul mecanism inhibitor este însă cel umoral.

Substanțele enumerate anterior stimulează eliberarea unui hormon din mucoasa duodenală, numit enterogastronă, cu efecte inhibitoare asupra secreției gastrice, realizate probabil prin intermediul secretinei și colecistokininei. O substanță cu acțiune asemănătoare a fost extrasă din urina de om (urogastrona).

Aceeași acțiune inhibitoare o au și alți hormoni intestinali, cum sunt somatostatinul, secretina, colecistokinina, GIP, enteroglucagonul, VIP. Având în vedere acțiunile lor diverse și complexe, ei sunt prezentați separat în capitolul Hormoni gastro-intestinali.

În concluzie, reglarea funcției secretorii a stomacului se realizează prin mecanisme complexe neuro-umorale (fig. 302).

Succesiunea topografică și funcțională a celor trei faze reflexe întreține și adaptează secreția gastrică la necesități. Fazele psihică și cefalică nu durează decât o oră sau două. Sucul rezultat este abundent și foarte activ. Acest suc amorsează și pregătește faza umorală, gastrică și duodenală, a cărui suc mai puțin activ continuă să fie secretat timp de 6—8 ore. Intervenția mecanismelor nervos și umoral se exercită în paralel.

Actele motorii și secretorii, care sunt de origine atât nervoasă, cât și umorală, se asociază pentru a realiza chimul gastric.

Influențele nervoase care intervin asupra secreției gastrice, în afara celor simpatico-parasimpatice, aparțin centrilor superiori corticali, având ca stație intermediară de releu hipotalamusul anterior și posterior.

Asupra secreției gastrice își exercită influența și numeroase substanțe farmacologice. Dintre stimulenți amintim: histamina (cu acțiune periferică), insulina (cu acțiune centrală), acetilcolina (substanță parasimpatotropă).

Substanțele parasimpatolitice care reduc secreția gastrică sunt: beladona și alcaloizii ei, atropina, hiosciamina, precum și anticolinergicele de sinteză, ca bantina și probantina.

Inhibarea secreției gastrice poate avea loc în fiecare din următoarele trei circumstanțe: *(a)* una din condițiile necesare secreției lipsește — de exemplu, diminuarea debitului sanguin prin adrenalină sau vasopresină; *(b)* celulele secretoare sunt deprimate — de exemplu, de un mediator chimic eliberat de terminațiile nervoase apropiate celulelor; (*c*) stimularea hormonală sau nervoasă poate fi întreruptă sau redusă.

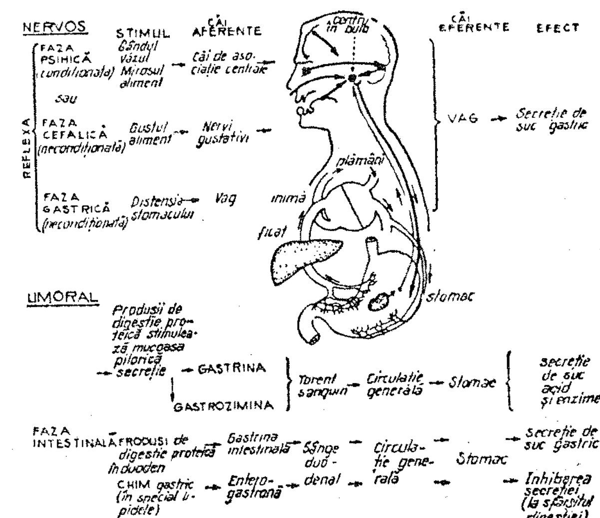


Fig. 302. Reglarea secreției gastrice.

Toți factorii ce intervin în reglarea activității secretorii a stomacului realizează, în condiții fiziologice, o secreție gastrică adecvată ca volum și conținut stării funcționale a acestuia și caracteristicilor cantitativ-calitative ale alimentelor ingerate.

9.2.2.3. **Explorarea secreției gastrice**

Se face prin recoltarea sucului gastric cu ajutorul sondelor Einhorn sau Faucher, măsurându-se apoi volumul și dozându-se aciditatea. La animale, recoltarea se poate face și prin fistulă gastrică simplă sau dublă (fistulă gastrică și fistulă esofagiană) sau cu ajutorul micului stomac Heidenhein perfecționat de Pavlov și care permite recoltarea de suc gastric pur.

La om, recoltarea prin fistulă a sucului gastric are loc numai în condiții excepționale (accidental sau postoperator).

În mod curent, se determină în prealabil prin tubajul pe nemâncate (*à jeun*) lichidul gastric de stază, a cărui cantitate în mod normal este de 30—50 ml suc gastric. Se trece apoi, cu ajutorul tehnicii sondajului

fracţionat, la determinarea sucului gastric obţinut după stimularea secreţiei gastrice. Stimularea se face cu ajutorul prânzurilor de probă (prânzul Ewald-Boas cu alcool sau Leporski). Cel mai frecvent, în prezent, stimularea se realizează prin teste farmacologice care au o valoare clinică superioară metodelor vechi, reprezentate de prânzurile de probă sau proba cu cafeină Katsch şi Kalk etc. Se foloseşte, astfel, testul cu histamină Kay, testul cu insulină Hollander sau teste cu analogi ai histaminei: histalogul sau pentagastrina (Peptavlon).

Exprimarea acidităţii după titrarea cu NaOH N/10 a sucului gastric se face separat pentru acidul clorhidric liber, combinat şi total, în unităţi clinice Javorski, în grame sau miliechivalenţi la litru (mEq/l). Numărul de ml NaOH N/10 care au neutralizat aciditatea liberă, combinată sau totală din 100 ml suc gastric reprezintă unităţile clinice Javorski (valorile normale: HCl liber=15 U.C., HCl combinat=25 U.C. şi aciditatea totală=40—60 U.C.).

Cunoscând numărul de ml NaOH N/10 necesar pentru neutralizarea a 100 ml suc gastric, se poate calcula aciditatea în g/l înmulţind numărul de ml NaOH N/10 cu 0,00365 g HCl şi apoi cu 10 (1 ml NaOH N/10 neutralizează 0,00365 g HCl).

Valorile normale pentru acest mod de exprimare sunt: HCl liber=0,9 g/l, HCl combinat=1—2,5 g/l şi aciditatea totală=2,5—3,5 g/l.

Aciditatea totală este formată din aciditatea liberă la care se adaugă aciditatea combinată, adică aciditatea legată de mucină sau proteine.

Calculul în mEq/l se poate face ştiind că 1 mEq HCl conţine 0,0365 g HCl; valoarea normală pentru aciditatea totală este de 100—120 mEq/l.

În ultimul timp, exprimarea acidităţii se face în debit de acid clorhidric (QH^+), sau debit acid orar, care reflectă concentraţia hidrogenionilor liberi în mEq/l, după formula:

$$QH = \frac{\text{Vol. suc gastric în ml/h} \times \text{aciditatea titrabilă (mEq/l)}}{1\,000}$$

Valorile normale sunt de 1,5—2,5 mEq HCl/h pentru secreţia gastrică bazală şi 20—30 mEq HCl/h pentru cea stimulată.

Dacă aciditatea totală este mai mică decât valorile normale, starea respectivă se numeşte hipoaciditate, iar dacă le depăşeşte, se consideră hiperaciditate.

Când aciditatea totală lipseşte, se utilizează termenul de anaciditate. Lipsa atât a acidităţii, cât şi a pepsinei este cunoscută sub numele de achilie. Scăderea cantităţii de acid clorhidric este numită hipoclorhidrie, lipsa — aclorhidrie, iar creşterea peste limitele fiziologice — hiperclorhidrie.

O categorie importantă de explorări ale secreţiei gastrice este cea reprezentată de dozările enzimatice. Se utilizează, astfel, în examene de fineţe: dozarea lactic dehidrogenazei, fosfatazei alcaline, transaminazelor, ureazei, ribonucleazei şi, în mod deosebit, activitatea peptică a enzimelor proteolitice prin metoda cu radio-iod-serumalbumină (RISA) şi metoda cu hemoglobină.

Alte dozări privesc determinarea factorului intrinsec (utilă în anemia pernicioasă şi gastritele atrofice), a gastrinei serice şi investigaţiile imunologice (anticorpii anticelulă parietală şi anticorpii antifactor intrinsec).

Examenul microscopic al sucului gastric normal, extras după prânzul de probă, pune în evidenţă rare epitelii cu origine din mucoasa gastrică, rare leucocite normale sau parţial digerate, mucus, rare microorganisme, picături de grăsime şi granule de amidon.

Explorări suplimentare gastrice ce pot aduce date indirecte referitoare la secreţia gastrică sunt radioscopia, endoscopia şi citologia gastrică.

9.2.2.4. Motilitatea gastrică

La mamifere, cu excepţia rumegătoarelor, stomacul este o pungă extensibilă de capacităţi diferite în funcţie de specie şi individ.

La omul adult, conţinutul său variază în stare fiziologică de la 1 la 1,5 litri. Din punct de vedere funcţional, stomacul este un organ cavitar musculos, prevăzut cu un sfincter, pilorul, al cărui joc de închidere-deschidere asociat cu peristaltismul gastric reglează trecerea alimentelor în intestin.

Motricitatea gastrică asigură: (*a*) depozitarea unor mari cantităţi de alimente şi trecerea acestora fracţionată în segmentele inferioare ale tubului digestiv; (*b*) omogenizarea alimentelor cu sucul gastric până se formează un amestec semifluid numit chim; (*c*) golirea lentă a alimentelor din stomac în duoden, într-un anumit ritm.

a) *Depozitarea alimentelor în stomac.* Când unda peristaltică esofagiană ajunge la sfincterul esofagian inferior, acesta se relaxează reflex. Urmează relaxarea fundului şi corpului stomacului, care face posibilă acumularea de cantităţi din ce în ce mai mari de alimente fără a creşte presiunea intragastrică. Aceste răspunsuri sunt mult diminuate când nervii vagi sunt secţionaţi, ceea ce indică că aceştia constituie calea majoră pentru asigurarea controlului relaxării stomacului.

Alimentele care au pătruns primele în stomac sunt mai aproape de pereţi, iar ultimele mai aproape de cardia.

b) *Amestecarea alimentelor.* Stratul muscular al fundului şi corpului stomacului este slab reprezentat, de aceea contracţiile sunt slabe. Ca rezultat, conţinutul alimentar al fundului şi corpului tinde să formeze stratificări în funcţie de densitatea acestuia. Conţinutul rămâne neamestecat aproximativ o oră după ingestie.

Grăsimile tind să formeze un strat lipidic (ulei) la suprafaţa restului conţinutului gastric.

Stomacul prezintă două categorii de contracţii care au rolul de a amesteca conţinutul său cu sucul gastric (fig. 303).

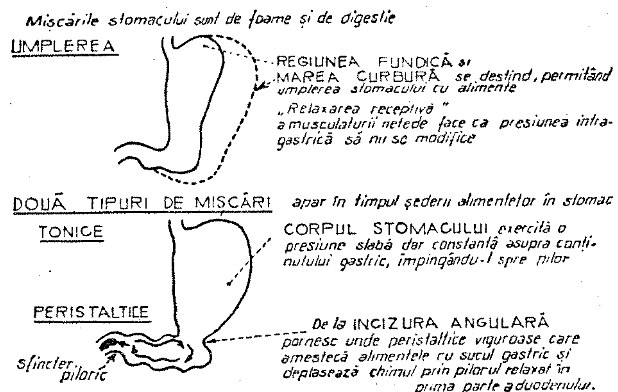


Fig. 303. Mişcările stomacului.

Contracţiile de tonus, sau peristaltice, de adaptare la conţinut şi amestecare, sunt contracţii de intensitate mică, cu frecvenţă de 3 cicli pe minut şi care încep în apropierea cardiei şi avansează spre pilor, determinând amestecarea cu secreţia gastrică şi deplasarea straturilor celor mai externe ale alimentelor spre antrul piloric.

Contracţiile peristaltice sunt prelungiri ale contracţiilor tonice care devin de intensitate mai crescută la nivelul antrului piloric. Se propagă în acelaşi ritm ca şi contracţiile tonice şi se intensifică în momentul evacuării conţinutului gastric în duoden.

Contracţiile gastrice, puternic semnificative, încep obişnuit la mijlocul corpului stomacului şi se îndreaptă către pilor. Ele cresc în viteză şi forţă pe măsura apropierii de joncţiunea gastro-duodenală. Ca rezultat, cea mai mare parte a activităţii de amestecare are loc în antru.

O serie de unde sunt suficient de puternice pentru a determina fracţionarea în porţiuni mici, de câţiva milimetri, a conţinutului antral, facilitând intrarea acestora în bulbul duodenal.

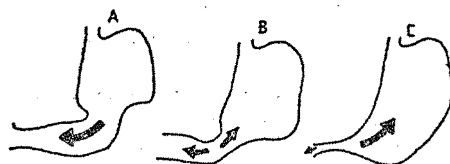


Fig. 304. Rolul peristaltismului gastric în amestecarea şi tranzitarea chimului în duoden. *A:* Împingerea conţinutului spre duoden. *B:* Trecerea unei părţi din chim în duoden. *C:* Retropulsia altei părţi a chimului gastric înapoi spre corpul stomacului.

O mare parte din conţinutul antral, datorită contracţiei puternice ulterioare a părţii terminale a antrului, sfincterul piloric, se va reîntoarce în partea proximală a acestuia, fenomen numit retropulsie. Aceasta contribuie la creşterea amestecării conţinutului antral cu secreţia gastrică (fig. 304).

Alături de contracţiile expuse s-a mai descris al treilea tip de contracţii, care apar la un stomac golit de mai mult timp. Washburn (1972) a constatat că aceste contracţii puternice coincid cu momentul apariţiei senzaţiei de foame. Atunci când contracţiile devin foarte puternice, ele se pot tetaniza timp de 2—3 minute, urmând contracţii liniştite timp de 10—15 minute, după care reapar noi contracţii tetanice. Contracţiile de foame sunt însoţite deseori de dureri.

Fenomentele mecanice descrise anterior au la bază activitatea electrică spontană a unor celule musculare netede din peretele gastric, undele peristaltice gastrice fiind urmarea ritmului electric de bază al stomacului, de origine miogenă.

Un grup de celule musculare longitudinale netede localizate în partea superioară a marii curburi serveşte ca *pace-maker* pentru contracţiile lente gastrice, impunând descărcările lor, la fel ca şi *pace-maker*-ul cardiac. Undele lente de contracţie se propagă în restul stomacului prin musculatura longitudinală netedă şi se răspândesc în stratul intern circular până la pilor. Acest tip de potenţial de mică amplitudine a fost numit ritm electric de bază.

În funcţie de starea de excitabilitate a celulelor musculare netede, undele lente pot determina potenţiale de acţiune care ar iniţia contracţia muşchiului circular neted. Frecvenţa potenţialelor de acţiune este determinată de excitabilitatea muşchiului gastric neted.

c) *Evacuarea gastrică.* Evacuarea stomacului este realizată de undele peristaltice care străbat stomacul spre duoden, având de înfrânt rezistenţa sfincterului piloric.

Cât timp stomacul este gol, pilorul este întredeschis şi lasă să treacă secreţia şi saliva înghiţită. Gradientul de presiune realizat în această situaţie este de 3—5 cmH_2O. Contracţiile peristaltice intermitente, care pot exercita o presiune mai mare de 50—70 mmH_2O în regiunea antrului piloric, sunt capabile să efectueze evacuarea chimului indiferent de constituenţii acestuia.

Pilorul rămâne deschis între două unde peristaltice consecutive. Fiecare undă peristaltică se propagă de la stomac la duoden şi închide intermitent pilorul. Când se apropie de sfincter, unda peristaltică gastrică creşte presiunea la 25—30 cmH_2O în antru şi evacuarea conţinutului său se efectuează până la închiderea pilorului. Presiunea în bulbul duodenal creşte, la rândul său, şi împinge înainte conţinutul intestinal, în timp ce pilorul se redeschide în aşteptarea unei noi unde peristaltice (Quigley, 1951).

Există o teorie mai veche (Pavlov, 1900) care admite şi existenţa unei autonomii funcţionale a pilorului, independentă de motilitatea gastrică: undele peristaltice asaltează sfincterul, dar nu îşi manifestă efectul asupra acestuia decât dacă îl găsesc deschis. În acest caz, ajungerea chimului acid în duoden provoacă închiderea reflexă a pilorului care persistă până când aciditatea este neutralizată de sucul pancreatic foarte alcalin. În timpul acestei perioade, contracţiile gastrice se izbesc de pilorul închis, chimul se reîntoarce în antru şi preantru până ce calea spre intestin redevine permeabilă.

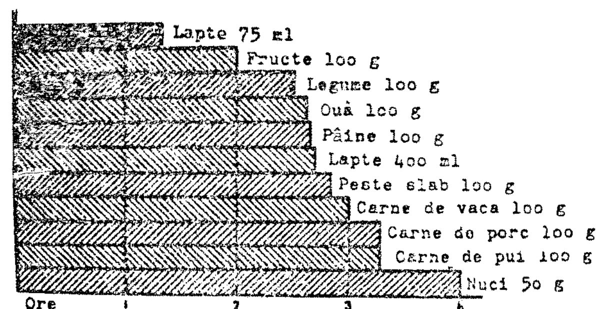


Fig. 305. Durata evacuării gastrice a diverselor tipuri de alimente.

Se pare că fiecare din cele două interpretări conține o parte din adevăr, având în vedere numeroșii factori care contribuie la jocul pilorului, accelerând sau încetinind tranzitul gastric.

Timpul de staționare a alimentelor în stomac este foarte variabil. El este în directă legătură cu abundența, consistența și receptivitatea intestinului subțire la chim (fig. 305).

Receptivitatea la chim a intestinului este determinată de cantitățile de chim existent în duoden, aciditatea chimului și tipul de aliment.

Componenții chimului gastric se găsesc separați în trei faze: lichide, grăsimi și solide, ce se evacuează etapizat.

Faza lichidă tranzitează duodenul rapid și este înlocuită de secreția gastrică; urmează trecerea lipidelor, care acționează asupra receptorilor duodenali, cu rol inhibitor asupra procesului ulterior de evacuare, și, în fine, cel mai lent se evacuează particulele solide, după prealabila lor omogenizare și suspendare în faza lichidă.

Intestinul subțire poate inhiba peristaltismul antral și astfel se întârzie evacuarea prin intermediul unui reflex entero-gastric de la duoden la stomac sau prin eliberarea din mucoasa intestinului subțire a unui hormon, enterogastrona, care ajunge pe cale sanguină la stomac.

Reflexul entero-gastric poate fi declanșat când în duoden sunt evacuate cantități mari de chim sau de aciditatea excesivă a chimului.

Voma. Prin vomă se înțelege reacția reflexă de evacuare a conținutului gastric prin cavitatea bucală la exterior. Este în general precedată de greață, paloare, sialoree, transpirații reci, tulburări respiratorii, lăcrimare.

Manifestările motrice din cursul vomei încep cu o scădere bruscă a tonusului gastric, care coboară limita inferioară a stomacului. Pilorul se închide și dispar undele peristaltice. Diminuarea tonusului gastric coincide cu senzația de greață care precedă vărsătura.

Greața este inițiată printr-o inspirație forțată cu glota închisă și contracția puternică a mușchilor abdominali. Aceasta determină o scădere a presiunii intratoracice și creșterea presiunii intraabdominale, ceea ce creează o mare diferență de presiune între stomac și esofag. Sfincterul esofagian inferior se relaxează, pentru a primi conținutul gastric, dar sfincterul esofagian superior rămâne închis, prevenind voma. Când mușchii respiratori și abdominali se relaxează, esofagul evacuează el însuși conținutul înapoi în stomac.

Voma este precedată astfel de secvențe de greață, din care una se poate termina cu vărsătură.

În timpul vomei, se produc succesiv: relaxarea părții superioare a stomacului, contracția regiunii antrale, care reflueazâ conținutul stomacului în regiunea fundică devenită atonă, și deschiderea cardiei. Laringele și osul hioid sunt reflex trase înainte, deschizând sfincterul esofagian superior. Contracția bruscă și puternică a diafragmului și musculaturii abdominale determină creșterea presiunii intragastrice și, în final, evacuarea conținutului în faringe și gură.

Greața și voma împreună cu evacuarea stomacului pot determina violente dureri abdominale.

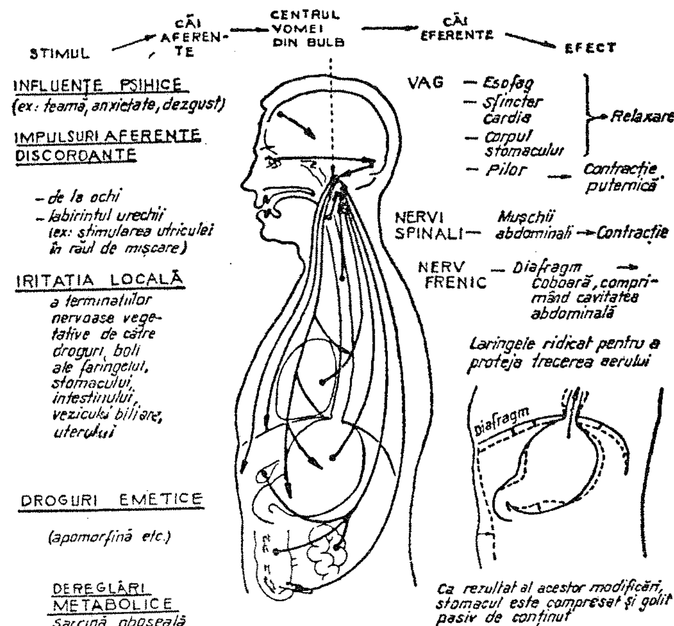


Fig. 306. Reflexul de vomă.

Centrul reflexului vomei se află în bulb, în vecinătatea centrilor: respirator, salivar și vasomotor, ceea ce justifică apariția modificărilor respiratorii, a salivației și a palorii.

Voma produsă prin excitarea directă a centrului bulbar nu este precedată de greață, iar participarea musculaturii striate abdominale este puțin importantă.

Impulsurile aferente sosesc la centrul vomei în majoritate de la nivelul zonelor receptoare ale organelor interne: tractul gastro-intestinal și glandele anexe, peritoneu, cord, rinichi, organe genitale, a căror iritare mecanică, chimică sau inflamatorie poate declanșa vărsătura. Un număr mai restrâns de impulsuri poate sosi de la zona chemoreceptoare vecină centrului vomei (zona *„trigger"*) și, de asemenea, de la structurile nervoase superioare bulbului (stimuli psihici corticali, stimuli hipotalamici). Aceste structuri pot media și impulsuri sosite de la analizatori (optic, acustic, labirintul vestibular), care ajung la bulb prin căi specifice și care fac legătura între centrii nervoși superiori ai analizatorilor și centrul vomei.

Impulsurile motorii de la centrul vomei sunt transmise la periferie prin nervii cranieni V, VII, IX, X și XII și prin nervii spinali la diafragm și mușchii abdominali (fig. 306).

Substanțele medicamentoase care produc voma se numesc emetizante și acționează fie reflex, prin iritarea mucoasei gastrice, fie prin influențarea zonei *„trigger"* (morfina, apomorfina).

9.2.2.5. **Reglarea motilității gastrice**

Motilitatea gastrică este permanent adaptată solicitărilor digestiei, în funcție mai ales de proprietățile fizico-chimice ale chimului gastric. In perioadele interdigestive, activitatea motorie a stomacului este minimă. Reglarea motricității gastrice este asigurată pe cale nervoasă (reflexă) și pe cale umorală.

Reglarea reflexă extrinsecă. Inervația vegetativă extrinsecă a stomacului este realizată de către nervii vagi și simpatici pe căi aferente și eferente, realizând atât coordonarea motilității gastrice, cât și troficitatea structurilor stomacului.

Fibrele vegetative extrinseci sunt reprezentate predominant de către parasimpatic și în mai mică măsură de către simpatic.

Inervația ambelor sisteme realizează prin fibrele aferente și eferente reflexe digestive lungi, cu centrul în formațiunile superioare ale nevraxului.

Excitarea capătului periferic al vagului toracic crește tonusul, frecvența și amplitudinea contracțiilor stomacului, iar bivagotomia supradiafragmatică predispune la atonie gastrică și spasm piloric. Acest fapt demonstrează că nervii vagi sunt motori pentru stomac și inhibitori la nivelul pilorului, efectele contrarii datorându-se probabil existenței în trunchiul vagal eferent, pe lângă fibrele colinergice, și a fibrelor adrenergice și peptidergice.

Sistemul simpatic exercită efecte inverse, de inhibare a peristaltismului gastric și de tonifiere a sfincterului piloric.

Deschiderea intermitentă a pilorului se realizează astfel sub controlul balansat al celor două sisteme, simpaticul menținând orificiul închis atât timp cât parasimpaticul nu impune evacuarea.

Excitantul fiziologic al activității reflexe motorii gastrice este reprezentat de prezența alimentelor în stomac și de distensia mecanică a pereților stomacali, dublată de acidifierea progresivă a alimentelor.

Parasimpaticul este principalul coordonator al contracțiilor gastrice. O dovadă importantă în favoarea acestei afirmații este faptul că vagotomia bilaterală dezorganizează ritmul electric bazal de origine miogenă, cu unde de contracție de amplitudine și viteze diferite, ce se propagă anarhic, asociate cu scăderea frecvenței și amplitudinii contracțiilor și chiar inițierea de unde antiperistaltice. Simpatectomia farmacologică sau chirurgicală nu influențează motricitatea gastrică, iar efectele stimulării adrenergice se reflectă predominant pe irigație și, în măsură mai mică, pe activitatea secreto-motorie gastrică.

Reglarea reflexă intrinsecă. Faptul că fragmentele de stomac sau de intestin plasate într-un lichid de perfuzie oxigenat continuă să se contracte spontan, precum și reinstalarea evacuării gastrice la un scurt interval de timp după denervare arată că tractul gastro-intestinal posedă în însăși structura sa elementele necesare activității ritmice contractile. Automatismul gastric este realizat atât de plexurile nervoase colinergice Meissner și Auerbach, cât și de proprietatea intrinsecă a musculaturii netede de a se contracta chiar și în absența oricărei inervații. Plexurile mucoase și submucoase au funcție senzitivă, iar cele mienterice predominant motorie.

Arcul reflex segmentar este format din receptori prezenți în peretele gastric, care, stimulați de chimul gastric, își trimit impulsurile de-a lungul fibrelor aferente prin una sau mai multe sinapse și apoi prin fibrele eferente ale acestora la musculatura netedă.

Stimularea stomacului, al cărui perete a fost în prealabil anesteziat, determină apariția contracțiilor gastrice, demonstrând existența unei reglări periferice prin reflexe intramurale scurte care se integrează în ansamblul funcțional al reflexelor lungi, de asociație, centrale și intercentrale.

Rețeaua plexurilor nervoase intraparietale se află permanent sub influența modulatoare a inervației vegetative extrinseci, fibrele nervoase vago-simpatice făcând sinapsă cu neuronii arcului reflex local. Rolul inervației extrinseci este de a amplifica sau reduce activitatea motorie, ca de altfel și secretorie, a stomacului.

Reglarea activității pompei pilorice se efectuează atât prin semnale ce pleacă din stomac, cât și prin semnale sosite din duoden.

Cercetările experimentale și clinice au evidențiat prezența a mai multor tipuri de receptori în mucoasa gastro-duodenală, specializați în perceperea stimulilor fizici și chimici și a căror excitare determină apariția de impulsuri aferente pe căile parasimpatice și simpatice. În raport

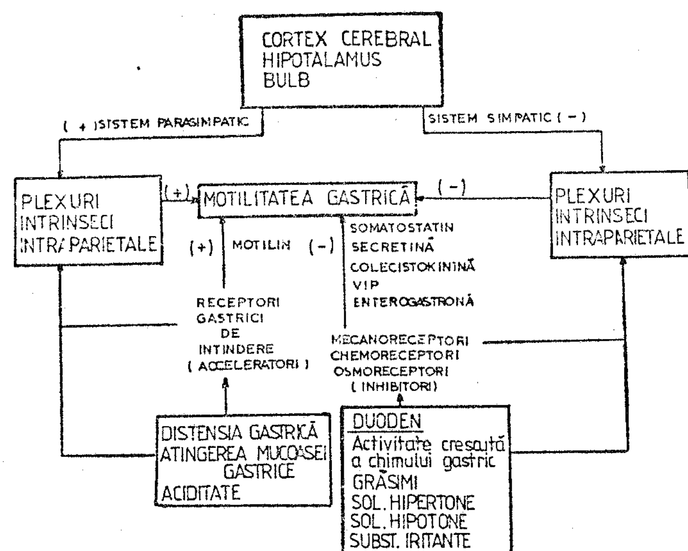


Fig. 307. Mecanismul neuro-umoral al evacuării gastrice.

cu efectele pe care le au asupra evacuării gastrice, ei se împart în receptori cu efect accelerator, prezenţi în mucoasa fundică şi stimulaţi de distensia gastrică, şi cu efect inhibitor, situaţi la nivel duodeno-jejunal.

Stimularea receptorilor inhibitori iniţiază reflexul entero-gastric, cu rol depresor al activităţii pompei pilorice. Astfel, de fiecare dată când chimul gastric ajunge în duoden, distensia acestuia declanşează inhibarea peristaltismului antral, limitând evacuarea (reflex protector).

Impulsurile nervoase inhibitoare transmise din duoden înapoi spre stomac, în special în timpul evacuării gastrice, par a juca rolul cel mai important în determinarea ratei de activitate a antrului piloric ca şi a ratei evacuării (fig. 307).

S-au descris mai multe tipuri de receptori inhibitori: mecanoreceptori, chemoreceptori pH-sensibili, chemoreceptori proteo- şi lipidosensibili, osmoreceptori. Căile arcului reflex sunt formate de fibrele aferente şi eferente vagale subordonate centrului gastrosecretor bulbar, dar unele impulsuri pot fi transmise direct pe calea plexurilor mienterice intraparietale.

Reflexul entero-gastric inhibitor apare ca un mecanism de protecţie a intestinului faţă de supraîncărcare, în cazul unei evacuări prea rapide a conţinutului gastric, şi dispare după secţionarea nervilor vagi, nu însă a simpaticului (splanhnicilor).

El mai poate fi declanşat şi de aciditatea excesivă a chimului acid, când pH-ul chimului care pătrunde în duoden scade sub 3,5—4,0, sistând

evacuarea în continuare a conţinutului acid în duoden, până ce chimul odată ajuns în duoden va fi neutralizat.

Soluţiile hiper- şi hipotone pot cauza un reflex entero-gastric, prevenind curgerea prea accelerată a celor două tipuri de lichide în intestin şi totodată eventualele schimbări rapide în balanţa electrolitică a organismului, prin absorbţia conţinutului intestinal.

Reflexul entero-gastric mai poate fi iniţiat şi de substanţe iritante pătrunse în duoden, ca şi de unii produşi ai metabolismelor proteic şi lipidic.

Răspunsul inhibitor asupra peristaltismului gastric, apărut după o alimentaţie bogată în lipide sau în cazul tranzitării duodenului de către un chim gastric cu aciditate crescută, nu este abolit complet după vagotomie. Aceasta dovedeşte implicarea importantă a plexurilor nervoase intramurale în acest mecanism, cuplat, după cum arată datele clinico-experimentale, şi cu rolul său în stimularea eliberării hormonului enterogastronă.

Alte reflexe inhibitoare gastrice sunt: reflexul ileo-gastric (evacuare gastrică încetinită în condiţiile unui ileon umplut), reflexul ano-gastric (evacuare gastrică lentă datorită destinderii mecanice a anusului), precum şi reflexe cu punct de plecare în nociceptorii viscero-somatici.

Mediaţia chimică a transmisiei nervoase în musculatura gastrică. La nivelul terminaţiilor nervoase din peretele muscular gastric, ca de altfel şi în acela al intestinului, acţionează o serie de neurotransmiţători, şi anume: acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina, substanţa P. Aceste substanţe pot acţiona în acelaşi timp şi pe calea circulaţiei generale.

Acetilcolina, mediator primar parasimpatic, îşi exercită efectele excitatoare direct pe celulele musculare netede, acţionând predominant asupra receptorilor muscarinici.

Se discută şi un rol miorelaxant în anumite zone ale tractului gastrointestinal, dar dovezile nu sunt convingătoare.

Noradrenalina are efecte predominant inhibitoare pe răspunsul electric şi contractil al celulelor muşchiului neted din pătura musculară externă, dar stimulează contracţia muscularis mucosae. Efectul primar inhibitor este exercitat la nivelul plexurilor intrinseci, prin intermediul alfa-receptorilor, sau direct pe fibra musculară netedă, via beta-receptori.

Serotonina, histamina şi substanţa P, prezente în tubul digestiv de la stomac la colon, candidează azi la grupa neurotransmiţătorilor clasici. Serotonina a fost izolată în celulele enterocromafine din mucoasa intestinală şi în neuronii din plexurile intramurale. Acţionează direct pe diferiţi receptori ai fibrei netede sau prin mijlocirea neuronilor colinergici sau plexurilor intramurale crescând eliberarea de acetilcolină, în ambele cazuri stimulând îndeosebi răspunsul contractil peristaltic, legat de creşterea presiunii intramurale.

Histamina, prezentă la nivelul plexurilor intrinseci, favorizează eliberarea acetilcolinei de către neuronii colinergici, acţiunea directă pe fibra musculară apărând numai la concentraţii mari.

Substanţa P, prezentă în tractul gastro-intestinal şi în unele zone ale sistemului nervos central, a fost admisă ca neurotransmiţător digestiv. Ea determină contracţia muşchiului neted şi stimulează reflexul peristaltic.

Alte substanţe ce sunt eliberate la nivelul terminaţiilor nervoase şi pot interveni în reglarea motilităţii gastro-intestinale sunt: ATP, enkefalinele, vasopresina, ocitocina, peptidul vasoactiv intestinal (VIP) şi somatostatinul.

Influenţe nervoase centrale. Activităţile nervos-centrale ce au o componentă emoţională (durere, teamă, agresivitate) se reflectă asupra activităţii tractului digestiv, influenţând motilitatea şi secreţia gastrică.

Stimularea electrică a unor regiuni ale SNC, mai ales ale sistemului limbic, influenţează motilitatea gastrică. Astfel, la om, excitarea ariei din jurul insulei şi a scizurii Sylvius poate declanşa fie puternice contracţii gastrice, fie inhibarea acestora. De asemenea, stimularea regiunii tuberului la pisici neanesteziate prin electrozi implantaţi determină o creştere a presiunii intragastrice ce poate fi abolită prin vagotomie, în timp ce stimularea hipotalamusului posterior este urmată de o diminuare a presiunii intragastrice şi oprirea peristaltismului.

Reglarea endocrină a motilităţii gastrice. Unii hormoni gastro-intestinali eliberaţi de sistemul endocrin difuz prezintă importante influenţe reglatoare asupra motricităţii gastrice.

Gastrina, eliberată prin mecanisme colinergice de către antrul piloric ca răspuns la destindere şi compoziţia chimică a chimului, produce modificări ale motilităţii independent de efectul secretor. Ea determină creşterea activităţii electrice a fibrelor musculare gastrice, stimularea contracţiilor pe stomacul gol şi scăderea tonusului regiunii fundice cu întârzierea evacuării gastrice.

Colecistokinina, secretina şi somatostatinul diminuează motilitatea antrală, contractă pilorul şi întârzie evacuarea. VIP şi glucagonul determină, de asemenea, temporizarea evacuării gastrice, în schimb motilinul creşte frecvenţa potenţialelor de acţiune gastrice şi stimulează activitatea de evacuare a stomacului.

9.2.2.6. Explorarea motilităţii gastrice

Activitatea motorie a stomacului se poate investiga prin metodele: viscerografică, radiologică şi radiocinematografică.

Metoda viscerografică constă în înscrierea contracţiilor gastrice prin folosirea unei sonde subţiri de tip Einhorn, prevăzută cu un balonaş gol, ce este introdus în stomac prin înghiţire. Destinderea balonului prin introducerea de aer sau apă declanşează motilitatea gastrică. Variaţiile de presiune determinate de mişcările stomacului vor fi transmise, printr-un sistem pneumatic închis sau prin traductori de presiune, unei peniţe înscriitoare, înregistrându-se gastrograma.

Metoda radioscopică se practică pe nemâncate, utilizând o substanţă de contrast opacă la razele X şi vizualizând la început stomacul gol şi apoi ingestia fracţionată a substanţei opace.

Metoda radiocinematografică dă posibilitatea studierii conturului stomacului în dinamică, datorită înregistrării succesive şi rapide a mişcărilor peristaltice ale stomacului.

9.2.3. DIGESTIA INTESTINALĂ

Ultima etapă a digestiei este cea intestinală, în cursul căreia se continuă scindarea enzimatică a substanţelor alimentare, începută în cavitatea bucală şi stomac.

În intestinul subţire se desfăşoară în acelaşi timp şi importante fenomene de absorbţie, ce au ca rezultat trecerea în sistemele circulatorii sanguin şi limfatic a alimentelor sub formă de nutrimente simple: aminoacizi, monozaharide şi acizi graşi.

Se admite că segmentul superior al intestinului subţire deţine predominant un rol digestiv şi moderat absorbtiv, în timp ce segmentul inferior are în special funcţie de absorbţie, participând mai puţin la procesul de digestie.

Digestia componentelor chimului gastric are loc în duodenul inferior şi jejuno-ileon, prin acţiunea asupra acestuia a produşilor de secreţie pancreatică, biliară şi intestinală propriu-zisă, secreţii ce se găsesc amestecate la nivelul intestinului.

La nivelul primei porţiuni a intestinului se varsă sucul pancreatic şi bila.

9.2.3.1. Secreţia pancreatică

Pancreasul este o glandă anexă a tractului gastro-intestinal, cu funcţii exocrină şi endocrină.

Structura pancreasului exocrin este asemănătoare celei a glandelor salivare, fiind constituit din acini secretori şi ducte intralobulare ce se varsă în marile canale excretoare — Wirsung şi Santorini (fig. 308).

Celulele acinoase se disting prin prezenţa abundentă a granulelor de zimogen, transportate prin exocitoză în ductele pancreatice, şi a unui aparat Golgi cu rol esenţial în formarea acestora. Celulele epiteliale ale canaliculelor excretoare prezintă activităţi enzimatice marcante cu rol în secreţia hidro-bicarbonatată.

Canalul Wirsung străbate transversal pancreasul de la coadă la cap şi se varsă în porţiunea a doua a duodenului, cel mai frecvent printr-un orificiu comun cu canalul coledoc la nivelul ampulei Vater, prevăzută cu sfincterul Oddi (fig. 309).

Sucul pancreatic. Produs de secreţie al pancreasului exocrin, sucul pancreatic se eliberează în cantitate de 1 000—1 500 ml în 24 de ore. El se prezintă ca un lichid clar, vâscos, cu o densitate variind între 1 008—1 012 şi cu un pH de 7—9, direct proporţional cu rata eliberării din acini.

În compoziţia sucului pancreatic intră substanţe anorganice şi organice.

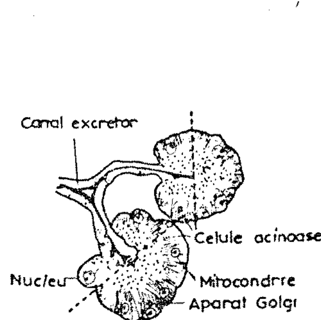


Fig. 308. Structura acinilor pancreatici.

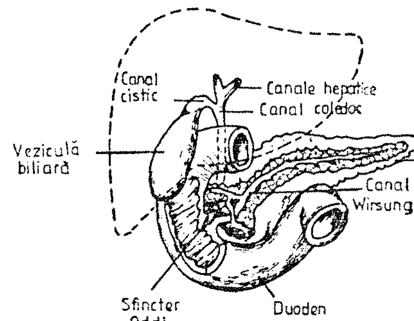


Fig. 309. Reprezentarea schematică a topografiei pancreasului, veziculei biliare și căilor biliare extrahepatice.

Substanțele anorganice sunt reprezentate prin cationi de Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+} și anioni: HCO_3^-, Cl^-, PO_4^{3-}, SO_4^{2-}. Cantitatea de anion bicarbonic crește, pe măsura creșterii debitului secretor al pancreasului. Rolul său este unul din cele mai importante, în combinație cu Na^+ dând naștere bicarbonatului de sodiu ce asigură alcalinitatea puternică a sucului pancreatic (pH=8,0—8,5), cu acțiune de neutralizare a sucului gastric la sosirea acestuia în duoden.

Dintre substanțele organice, cele mai importante sunt enzimele. Acțiunea acestora se exercită asupra celor trei principii alimentare: proteine, lipide, glucide.

Enzimele proteolitice. Enzimele proteolitice pancreatice hidrolizează proteinele până la stadiul terminal de oligopeptide. Aceste enzime sunt: tripsina, chimotripsina, carboxipeptidaza și ribonucleaza.

Tripsina. Lichidul pancreatic pur este lipsit de acțiune proteolitică. Celulele glandulare pancreatice elaborează un zimogen precursor — tripsinogenul inactiv. La un pH de 7—8, acesta se transformă spontan în tripsină activă, printr-o reacție autocatalitică favorizată de Ca^{2+}. În intestin, această cataliză este realizată de o proteinază, enterokinaza, eliberată de mucoasa duodenală. Aceasta, având un conținut ridicat în polizaharide, nu este descompusă de enzimele intestinale înainte de a-și îndeplini rolul activator. Sub acțiunea enterokinazei, tripsinogenul se degradează în tripsină, pierzând din molecula sa șase aminoacizi.

Procesul se desfășoară exploziv, încât sunt suficiente numai urme de activator pentru a declanșa reacția, care continuă apoi nelimitat, indiferent de cantitatea de suc inactiv adăugată, întrucât tripsina odată formată transformă apoi catalitic propriul său precursor.

Tripsina, obținută în stare pură de Northrop (1934), este o endopeptidază ce scindează atât moleculele proteice mari, cât și peptidele simple. Acționează în mod specific rupând legăturile peptidice la nivelul radicalului carboxilic al celor doi acizi aminați bazici: lizina și arginina.

Această acțiune câștigă în eficacitate dacă proteinele au fost în prealabil supuse acțiunii pepsinei.

Tripsina este activă și asupra nucleoproteinelor până la scindarea acestora în acizi nucleici, stadiu de la care acțiunea este preluată și dusă mai departe de enzimele sucului intestinal propriu-zis. Acționează în mediu alcalin, la un pH cuprins între 7 și 9, în funcție de gradul de ionizare a moleculei atacate. Sărurile de clor sunt ușor activatoare, posibil datorită faptului că favorizează dispersia micelelor coloidale și creșterea capacității lor de amestec cu enzima.

Chimotripsina este o endopeptidază care hidrolizează legăturile peptidice de la nivelul grupărilor carboxilice ale tirozinei, fenilalaninei, triptofanului, metioninei sau leucinei, la un pH optim de 8. Spre deosebire de tripsină, care coagulează sângele, chimotripsina prezintă proprietatea de a coagula laptele. Precursorul inactiv elaborat de celulele glandulare pancreatice este chimotripsinogenul, activat de către tripsină prin ruperea succesivă a mai multor legături peptidice.

Chimotripsina prezintă o acțiune de digerare mai rapidă asupra cazeinei decât tripsina, iar un amestec al acestor două enzime continuă procesul de digestie, chiar mai departe decât fiecare enzimă separat, sugerând că sediul lor de acțiune este diferit.

Carboxipeptidaza este o exopeptidază pancreatică care scurtează polipeptidele cu un aminoacid. Precursorul inactiv elaborat de celulele glandulare pancreatice este precarboxipeptidaza, activată la rândul ei de tripsină în prezența zincului, drept cofactor.

Colagenaza este elaborată inițial de către pancreas sub formă inactivă, care, sub acțiunea tripsinei, se transformă în produs activ. Colagenaza scindează legăturile peptidice ale colagenului la nivelul aminoacizilor: prolină, hidroxiprolină și glicină.

Elastaza este produsă sub formă inactivă de proelastază de către acinii glandulari pancreatici și apoi activată de către tripsină și enterokinază în duoden. Această enzimă hidrolizează în special legăturile peptidice ale aminoacizilor: alanină, serină, glicină.

Ribonucleazele sunt esteraze ce acționează hidrolitic asupra acizilor ribonucleic și dezoxiribonucleic, desfăcând legăturile ester-fosfat, rezultând oligonucleotide.

Alte enzime proteolitice din sucul pancreatic sunt: protaminaza și leucin aminopeptidaza, care scindează protamina și, respectiv, eliberează leucina din lanțul polipeptidic.

Pancreasul este protejat de autodigestie prin faptul că secretă proteazele sub formă de precursori inactivi, care devin activi numai în intestin. Pe de altă parte, țesutul glandular pancreatic are proprietatea de a distruge enzimele proprii sau a le neutraliza printr-o antienzimă, și anume antitripsina (inhibitorul tripsinei). Această substanță este depozitată în citoplasma celulelor glandulare în jurul granulelor de enzime și previne activarea exagerată a tripsinei, atât în celulele secretoare, cât și în acinii și ductele pancreatice. Deoarece tripsina activează și alte en-

zime proteolitice, inhibitorul tripsinei poate preveni, de asemenea, și activarea acestora.

Atunci când pancreasul este lezat grav sau canaliculele pancreatice sunt blocate, se acumulează o cantitate mare de suc pancreatic; inhibitorul tripsinei fiind depășit și secreția pancreatică rapid activată, aceasta poate digera în câteva ore întregul pancreas (pancreatita acută, adesea letală).

Enzimele glicolitice. *Amilaza pancreatică* este analogă ca acțiune celei salivare. Este elaborată în celulele acinoase la nivelul granulelor zimogene și secretată sub formă activă. Are un grad mult mai înalt de activitate decât ptialina, putând să digere în 30 de minute cantități de amidon de 20 000 de ori mai mari decât greutatea sa. Acționează la un pH optim de 6,5—7,2, prezența ionului de clor fiind necesară la activarea enzimei.

Enzimele lipolitice. *Lipaza pancreatică* este cea mai activă esterază din tubul digestiv, care separă prin hidroliză acizii grași de glicerol, la un pH variabil între 7—8, în prezența ionilor de Ca^{2+} și Mg^{2+}, ca activatori. Viteza de hidroliză a lipazei, dependentă de natura acizilor grași din compoziția lipidelor atacate, este intensă pentru acizii grași cu patru atomi de carbon și diminuată prin alungirea lanțului. Rezultă, astfel, că unii acizi grași continuă să rămână legați sub formă de mono- și digliceride sau chiar sub formă de trigliceride neatacate.

Sărurile biliare, prin acțiunea de emulsionare a grăsimilor, măresc suprafața de contact dintre substrat și enzimă, favorizând indirect activarea lipazei. Dacă lipaza pancreatică lipsește, grăsimile trec nedigerate în fecale, apărând steatoreea.

Colesterol enteraza (colesterolaza) acționează scindând colesterolul alimentar esterificat în colesterol liber și acid gras (în prezența sărurilor biliare), ca și asupra monogliceridelor conținute în micelii.

Lecitinaza descompune fosfoaminolipidele în acizi grași și glicerofosfat de colină, hidrolizată uneori, la rândul ei, printr-o fosfatază.

Mecanismul secreției pancreatice. Sinteza și secreția enzimelor pancreatice are loc în două etape, și anume:

a) enzimele sunt sintetizate prin încorporarea acizilor aminați în proteinele enzimatice: procesul are loc la nivelul reticulului endoplasmatic rugos din celulele acinoase, de unde sunt transportate intracelular până la aparatul Golgi, unde vor fi transformate în vacuole prin învelire cu o membrană. Vacuolele se unesc apoi prin unirea membranelor și formează granulele zimogene;

b) granulele zimogene astfel formate vor migra la polul apical al celulei, unde vor fuziona cu membrana celulară și vor fi descărcate prin exocitoză în lumenul ductelor acinare. Stimularea puternică și continuă epuizează conținutul celular de granule de zimogen și acestea se refac în cursul repausului. În același timp, când conținutul în granule al celulei este eliminat integral în timpul secreției prelungite, au loc încă o sinteză rapidă și o secreție aparent fără separarea de enzime în granule.

Când celulele pancreatice stimulate secretă enzime, viteza metabolismului fosfolipidelor este foarte crescută. Compusul activ este fosfoinozitidul, ce conține pe de o parte inozitol și acid fosforic, în raport de 1/1, și, pe de altă parte, glicerol și acizi grași, în raport de 1/2.

În prezența fosfatului radioactiv ($H^{32}PO_4$), stimularea secreției produce o creștere de 10 ori a vitezei de încorporare a ^{32}P în fosfatidilinozitid; în același timp, viteza de încorporare a inozitolului este crescută de cinci ori. Se pare că, dimpotrivă, creșterea derivaților metabolismului fosfatidilic — etanolamina, colina și serina — este mai puțin importantă.

Aceste fenomene sunt asociate cu secreția și nu cu sinteza, căci ele apar în timpul expulziei enzimelor și chiar în condițiile în care nu are loc o nouă sinteză, sau când pancreasul este stimulat de secretină și formează compusul apos.

Reacțiile au loc aparent în membrana reticulului endoplasmatic, care separă locul sintezei de proteine de spațiile intervacuolare, unde proteinele sunt puse în rezervă și concentrate. Aceste reacții fac probabil parte din procesele ce au loc la trecerea membranei de către proteinele ce sunt transportate plecând de la ribozomi. Ciclul metabolic al fosfolipidelor (mai ales cel al fosfoinozitidului) este foarte accelerat în pancreas și în alte țesuturi în timpul transportului particulelor ce traversează reticulul endoplasmatic. Fosfolipidele pot reprezenta, astfel, un constituent major al membranelor în care particulele sunt învelite (chilomicronii eliberați în chim sunt înveliți de un strat de fosfolipide). Chilomicronii formează o emulsie foarte stabilă, dar emulsia poate fi rapid clarificată dacă învelișul fosfolipidic este mai întâi atacat de lecitinază.

Secreția hidroelectrolitică a pancreasului este produsă de către celulele epiteliale ce mărginesc canaliculele scurte. Apa se excretă pasiv, intensitatea eliminării fiind dependentă de trecerea activă a unor ioni, astfel încât sucul primar este hiperton față de plasmă, dar, pe parcurs, până la ampula Vater, devine izoton.

Există două pompe active, cea de Na^+ și cea de HCO_3^-. Prima pompă menține concentrația Na^+ în sucul pancreatic în jur de 150 mEq/l, chiar în condițiile unor mari variații ale cantității de suc excretat. Pompa de bicarbonat realizează transportul activ al anionului HCO_3^- în canalele de excreție ale glandei, asigurând concentrații de 3—4 ori mai mari în canaliculi decât în plasmă. Anionul HCO^- provine din CO_2 local, ca produs final metabolic, ca și din plasmă. În prezența anhidrazei carbonice are loc hidratarea CO_2, formându-se H_2CO_3, ce disociază rapid în HCO_3^- și H^+, ultimul ion fiind reabsorbit în plasmă la schimb cu ionul de Na^+, care este pompat activ în ductul pancreatic, unde va forma cu anionul HCO_3^- bicarbonatul.

9.2.3.2. Reglarea secreției pancreatice

Ca și sucul gastric, secreția pancreatică este supusă controlului nervos și umoral. În cursul reglării se disting trei faze: cefalică, gastrică și intestinală.

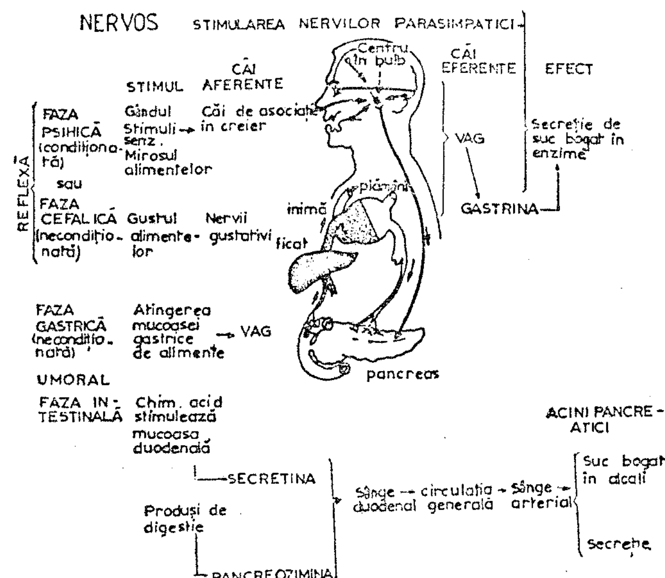


Fig. 310. Reglarea secreţiei pancreatice.

Faza cefalică. În cursul fazei cefalice, reglarea se face predominant pe cale nervoasă. În această fază, secreţia este declanşată de excitanţi condiţionaţi şi necondiţionaţi, care declanşează secreţia salivară şi gastrică. La animalele cărora li se administrează un prânz fictiv are loc elaborarea unui suc pancreatic bogat în enzime, dar redus ca volum, secreţie numită ecbolică.

Controlul nervos este realizat de către nervul vag, care conţine fibre destinate pancreasului şi a cărui stimulare determină o secreţie foarte activă din punct de vedere diastazic. Apariţia acestui suc ecbolic se produce prin mecanism colinergic, întrucât ezerina (parasimpatomimetic) întăreşte acest efect, iar atropina (parasimpatolitic) îl suprimă. Simpaticul (nervul splanhnic) este inhibitor (fig. 310). Stimulul ce declanşează secreţia este deglutiţia. Vagotomia determină dispariţia secreţiei.

Se apreciază, în ultimul timp, că reglarea nervoasă din cadrul fazei cefalice are şi o componentă umorală, reprezentată de gastrina stimulată pe cale vagală. Gastrina ar stimula, la rândul ei, pancreasul exocrin, fie pe cale directă, fie prin activarea secreţiei acide a stomacului, care, sosită în duoden, ar intensifica secreţia de bicarbonat de către celulele canaliculare.

Faza gastrică. Este declanşată de prezenţa alimentelor în stomac şi este reglată nervos şi umoral.

Distensia peretelui gastric declanşează prin reflex vago-vagal secreţia de suc pancreatic bogat în enzime, continuată şi intensificată apoi puternic de către stimularea eliberării de gastrină. Participarea gastrinei este demonstrată de către stimularea secreţiei pancreatice după distensia antrală în condiţiile vagotomiei.

Este probabil ca un anumit rol stimulator să fie jucat şi de plexurile nervoase intramurale.

Faza intestinală. Odată ajuns în duoden, chimul gastric acid determină prin mecanism dublu, neuro-umoral, stimularea secreţiei de suc pancreatic.

În această fază se realizează aproximativ 80% din răspunsul secretor pancreatic, adecvat gradului de aciditate şi constituenţilor chimului gastric.

Rolul principal este deţinut de controlul hormonal.

Acidul clorhidric conţinut în chim determină eliberarea din mucoasa duodenală a unei substanţe, numită *secretină*, care, ajunsă în sânge, excită celulele glandulare pancreatice şi stimulează secreţia biliară şi intestinală. Administrată parenteral, este distrusă de sucurile digestive.

Structura secretinei este actualmente cunoscută graţie lucrărilor lui Jordes şi Mutt (1963—1966), care au sintetizat-o. Secretina este un polipeptid liniar, format din 27 de aminoacizi cu următoarea secvenţă:

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Asp-
-Ser-Ala-Arg-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Gly-Leu-Val-NH_2 (27).

Foarte diferită de gastrină, secretina prezintă analogie de structură cu glucagonul (14 aminoacizi identici).

Nu s-a putut localiza deocamdată o porţiune activă pe molecula de secretină, a cărei integritate este necesară activităţii fiziologice. Ea determină o secreţie bogată în apă şi săruri anorganice (bicarbonat), dar săracă în enzime (secreţia hidrolatică). Mucoasa duodenală eliberează secretina atunci când pH-ul scade sub 4 şi stimulează prin intermediul acesteia producţia de suc pancreatic bogat în bicarbonat, care tamponează acidul clorhidric din stomac; eliberarea de secretină reprezintă astfel un mecanism de protecţie a mucoasei intestinale faţă de acţiunea peptică a sucului gastric.

În acelaşi timp, pe cale directă, secretina ajunsă pe cale sanguină la nivelul stomacului stimulează secreţia de pepsină şi inhibă formarea de HCl şi motilitatea gastrică.

Efectul inhibitor al secretinei asupra acidităţii gastrice predomină asupra celui eliberator de pepsină şi este probabil că se realizează prin suprimarea secreţiei de gastrină.

Un al doilea hormon izolat din mucoasa duodenală, de către Harper şi Raper (1943), este numit *pancreozimină.* Aceasta s-a dovedit a fi identică cu colecistokinina, pusă în evidenţă cu mult înainte de Ivy (1928), ca factor hormonal cu punct de plecare duodenal, care controlează motricitatea şi evacuarea veziculei biliare.

Pancreozimin-colecistokinina (CCK-PZ) nu este, deci, decât unul și același hormon, cu efecte principale asupra volumului secretor (secreția ecbolică).

Eliberarea de CCK-PZ este stimulată de către aminoacizi, albumoze, peptone și acizi grași, în vederea eliberării de fermenți pancreatici necesari desăvârșirii digestiei proteice intestinale.

Producerea acestui hormon este mai puțin dependentă de pH. Ambii hormoni, secretina și CCK-PZ, se potențează reciproc, favorizând în felul acesta atât secreția hidrolatică, cât și cea ecbolică.

9.2.3.3. Explorarea secreției pancreatice

Explorarea secreției exocrine a pancreasului cuprinde:

a) recoltarea sucului pancreatic, măsurarea volumului și dozarea enzimelor.

Recoltarea se face cu ajutorul sondelor duble (gastrică și duodenală), prevăzute cu balonașe prin care se insuflă aer, ce împiedică scurgerea de suc gastric ori refluxul jejunal, sau prin sonde Einhorn.

Se produce evacuarea bilei coledoco-veziculare cu SO_4Mg 33%, introdus prin sondă, și, după epuizarea secreției biliare, se administrează succesiv hormonii pancreozimină și secretină;

b) dozarea enzimelor pancreatice în sânge și urină (amilaza, tripsina etc.);

c) explorarea cu ajutorul substanțelor marcate radioactiv;

d) examinarea materiilor fecale (examenul microscopic și coprograma), care poate pune în evidență în cazul insuficienței pancreatice picături de grăsime, granule de amidon neatacate și fragmente de fibre musculare nedigerate.

9.2.3.4. Secreția și motilitatea biliară

Secreția biliară este elaborată în celulele ficatului și vărsată în canalele biliare, de unde se drenează în duoden.

Ficatul reprezintă o importantă glandă anexă a tubului digestiv, cu structură și funcții extrem de complexe.

Unitatea structurală de bază a ficatului este lobulul hepatic. El are formă piramidală, cu lungimea de câțiva milimetri și diametrul de 0,8—2 mm. Ficatul uman conține între 50 000—100 000 de lobuli. Lobulul hepatic este constituit din celule hepatice (hepatocite), capilare și canaliculi biliari (fig. 311).

Ficatul deține importante roluri în economia generală a organismului, fiind cea mai complexă glandă din organism.

Prezentate în mod succint, funcțiile hepatice sunt următoarele: formarea bilei; depozitarea de glucide; formarea corpilor cetonici, precum și alte funcții implicate în controlul metabolismului glucidic; reducerea și conjugarea catecolaminelor și hormonilor gonadali; sinteza de proteine; inactivarea hormonilor polipeptidici; detoxifierea organismului (toxine, substanțe medicamentoase etc.); formarea ureei; implicarea în con-

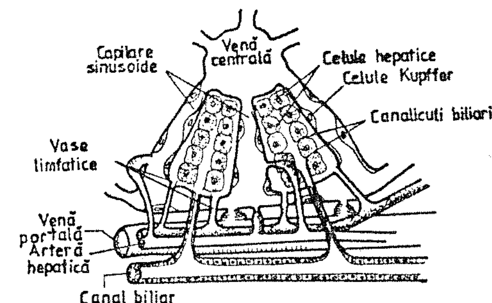


Fig. 311. Structura lobulului hepatic.

trolul metabolismului lipidelor; contribuție la depozitarea sângelui și la transferul sângelui port în marea circulație; contribuție la termoreglare; funcție hematopoietică (în perioada embrionară).

Formarea și compoziția secreției biliare. Bila este un produs de secreție și excreție hepatică, care se acumulează în afara perioadelor de digestie în vezicula biliară, unde se concentrează și de unde se elimină intermitent prin coledoc în a doua porțiune a duodenului. La om, bila este secretată continuu de către polul biliar al celulei hepatice.

Cantitatea de bilă secretată la om în 24 de ore este de 700—1 200 ml; influențată de natura alimentelor, ea rămâne sensibil constantă la un regim alimentar determinat.

Elaborarea bilei are loc printr-o serie de procese succesive, ce cuprind captarea sau sinteza de către hepatocit a substanțelor ce intră în compoziția bilei, transportul prin celula hepatică al acestor substanțe și excreția lor prin polul biliar al hepatocitului în canaliculii biliari.

Mecanismele de secreție a bilei (colereza) sunt complexe și încă insuficient clarificate. Ele par să se realizeze inițial prin filtrare, proporțională cu debitul sanguin hepatic (glucoză, apă, săruri, K^+, Cl^-), urmată de secreție activă cu consum de energie și sediu predominant hepatocitar (acizi biliari, săruri biliare) și secreție-reabsorbție (apă, Na^+, Cl^-) în ductele și canalele interlobulare.

Bila este un lichid a cărui culoare și a cărui compoziție apar diferite în cazul bilei hepatice și al celei veziculare. Astfel, bila hepatică este galben-aurie, clară, aproape izotonică, cu un pH de 8—8,6. Bila veziculară este verde-brună, tulbure din cauza resturilor epiteliale și a sărurilor de calciu și filantă din cauza mucinei; pH-ul ei este cuprins între 7 și 7,6. În vezicula biliară are loc o puternică resorbție a apei, astfel că bila hepatică se concentrează de 8—10 ori. Constituenții principali ai bilei sunt săruri biliare, pigmenți biliari, colesterol, lecitină, acizi grași, mucină și substanțe anorganice: cloruri de Na, K, Ca, bicarbonați și fosfați. Bila nu este un suc digestiv propriu-zis și nu conține enzime, cu excepția fosfatazei alcaline, ce se excretă prin bilă.

Sărurile biliare sunt glicocolatul și taurocolatul de Na și K. Sinteza lor se efectuează în ficat, plecând de la acizii: colic, dezoxicolic,

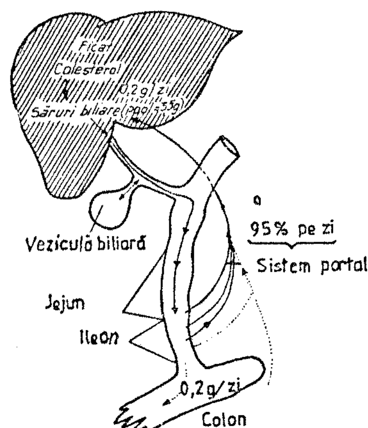


Fig. 312. Circuitul hepato-entero-hepatic al sărurilor biliare.

litocolic şi chenodezoxicolic, proveniţi atât din colesterolul exogen (alimentar), cât şi din cel endogen (rezultat din celulele hepatice). Acizii amintiţi, îndeosebi acidul colic, se combină cu doi acizi aminaţi, glicocolul sau taurina, formându-se acizii glicocolic sau taurocolic.

Sărurile biliare rezultă din combinarea acizilor biliari cu Na^+ sau K^+.

Sărurile biliare au o acţiune de tip detergent, scăzând tensiunea superficială a particulelor mari de grăsime şi favorizând fracţionarea în particule fine, în vederea emulsionării lor. Sărurile biliare intervin, de asemenea, în activarea lipazelor, în transportul acizilor graşi (rezultaţi prin lipoliză) din lumenul intestinal până în imediata apropiere a peretelui intestinal, cu ajutorul miceliilor (adevărate „platforme" de transport), precum şi în absorbţia acizilor graşi şi monogliceridelor din tractul intestinal, favorizând-o prin schimbarea sarcinii electrice a acestora.

Cea mai mare parte (9/10) din sărurile biliare sunt resorbite prin mucoasa intestinală împreună cu grăsimile, însă după trecerea prin mucoasă se separă de grăsimi şi ajung în sânge. Ajunse în ficat pe cale sanguină, sunt reabsorbite de polul sanguin al celulei hepatice şi secretate la polul biliar, realizând circuitul hepato-entero-hepatic al sărurilor biliare (fig. 312).

Pigmenţii biliari sunt reprezentaţi de bilirubină şi biliverdină. Bilirubina provine din distrugerea globulelor roşii prin procesul de hemoliză, care are loc în ţesutul reticulo-endotelial. Ficatul nu este singurul ţesut unde se petrece această transformare, concepţia biligeniei exclusiv hepatice fiind abandonată. Excreţia se face însă numai de către celula hepatică. Conversia hemoglobinei în bilirubină are loc în trei etape:

— desfacerea inelului tetrapirolic al hemoglobinei, cu formare de coleglobină de culoare verde la nivelul sistemului reticulo-endotelial (SRE);

— pierderea fierului de către coleglobină, cu formarea biliverdinglobinei;

— prin detaşarea globinei din complexul biliverdin-globină se pune în libertate biliverdina, albastră-verzuie, care este redusă în bilirubină de culoare galben-roşie.

Bilirubina astfel formată este transportată de sânge spre ficat sub formă legată de albumine (fig. 313). Celula hepatică o detaşează de pro-

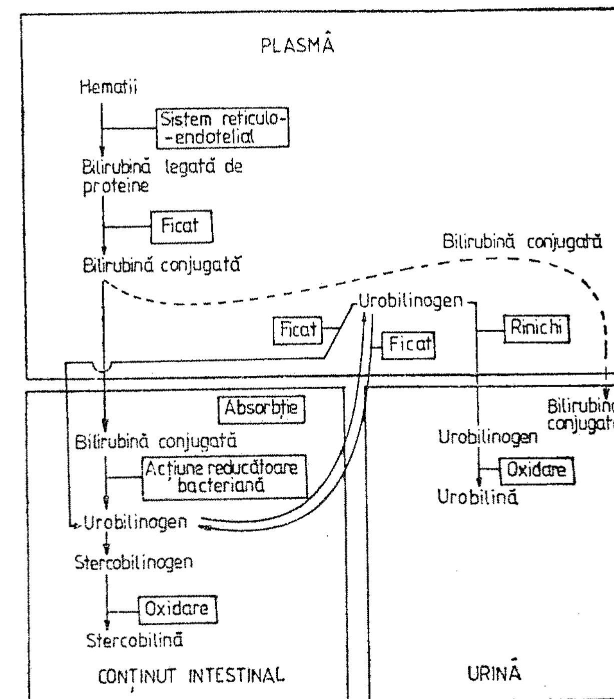


Fig. 313. Formarea şi eliminarea pigmenţilor biliari.

teine şi o conjugă cu acidul glucuronic, dând naştere la bilirubina hepatică. Procesul are loc în prezenţa glucuronil transferazei.

Bilirubina eliminată în căile biliare se află în proporţie de 76—80% sub formă glucuronoconjugată. Vărsată în intestin, bilirubina este supusă acţiunii enzimelor reductoare bacteriene. Ea este astfel hidrogenată în etape succesive şi dă naştere mezobilirubinei (bilirubină + 4 H) şi apoi urobilinogenului (mezobilirubină + 4 H), care poate trece în stercobilinogen (urobilinogen + 4 H). Acesta, la rândul lui oxidat, se transformă în stercobilină, ce se elimină prin materiile fecale dând în parte coloraţia acestora.

Urobilinogenul format în intestin se resoarbe parţial prin mucoasa intestinală şi, ajuns la ficat, participă la formarea bilirubinei. O altă parte de urobilinogen este distrusă la nivelul ficatului.

O mică cantitate din derivaţii de reducere ai bilirubinei resorbiţi în sânge prin peretele intestinal scapă ciclului entero-hepatic şi sunt excretaţi de rinichi (de exemplu, urobilinogenul) în proporţie de

0,6 mg/24 de ore, sub formă de urobilină (urobilinogen oxidat). Această cantitate crește atunci când scade capacitatea ficatului de a distruge urobilinogenul, de aceea exagerarea urobilinuriei este semn de insuficiență hepatică.

Dacă scurgerea bilei în intestin este împiedicată datorită unui obstacol (cel mai adesea, prezența de calculi în căile biliare sau compresiuni tumorale de vecinătate), bila secretată este redirijată spre polul sanguin al hepatocitului în circulația sistemică și apare icterul (colorația galbenă a pielii și mucoaselor datorită pigmenților biliari), însoțit de decolorarea materiilor fecale.

Atunci când are loc o distrugere masivă a hematiilor, ficatul nu va putea excreta întreaga cantitate de bilirubină, ceea ce va duce, de asemenea, la creșterea concentrației ei în sânge. Din cantitatea mare de bilirubină excretată de ficat prin căile biliare, se formează cantități excesive de stercobilinogen, ducând la hiperpigmentarea materiilor fecale.

Este de reținut că pigmenții biliari sunt fără acțiune fiziologică. Organismul se debarasează de aceștia, ca de orice produs de deșeu, excepție făcând doar fierul, care este recuperat de organism pentru a fi utilizat la sinteza hemoglobinei, proces ce se desfășoară continuu de la naștere și până la moarte.

Bilirubinemia fiziologică este în jur de 5 mg la litru de plasmă.

Colesterolul din bilă se află în cea mai mare parte sub formă liberă, neesterificată. El provine atât din colesterolul alimentar (exogen), cât și prin sinteza hepatică (endogen).

Din cantitatea totală de colesterol eliminată prin secreția biliară, aproximativ 60% reprezintă colesterol ca atare, restul de 40% aflându-se în compoziția sărurilor biliare.

Odată ajuns în intestin, colesterolul este parțial recuperat în cadrul unui circuit entero-hepatic, în timp ce altă cantitate se elimină prin materiile fecale metabolizat în coprostanol.

Dacă raportul dintre colesterol și sărurile biliare crește față de valorile normale, $\left(\frac{\text{colesterol}}{\text{săruri biliare}} = 0{,}03\text{—}0{,}05\right)$, atunci colesterolul poate precipita și favoriza formarea calculilor biliari.

În bilă se mai găsesc fosfolipide (în special lecitină), acizi grași, mucină, substanțe minerale.

Bila se secretă continuu la om, deversarea în duoden făcându-se intermitent.

Excitarea capetelor periferic și central ale vagului, substanțele parasimpatomimetice (exemplu, pilocarpina, prostigmina) măresc secreția biliară. Dintre alimente, carnea și grăsimile au, de asemenea, o acțiune de mărire a secreției biliare (acțiune coleretică). Însăși sărurile biliare pot stimula puternic creșterea secreției de bilă (cu 300%).

Secreția biliară este astfel autoîntreținută de sărurile biliare, ceea ce explică continuitatea și oscilațiile spontane legate mai mult sau mai

puțin de acizii biliari resorbiți din intestin. Stimularea simpaticului produce, din contră, inhibarea secreției de bilă.

Evacuarea bilei. Așa după cum s-a menționat anterior, secreția bilei are loc în mod permanent, iar evacuarea ei în intestin se face numai în fazele de digestie. În perioadele de repaus digestiv, când presiunea în canalele extrahepatice ajunge la 50—70 mmH_2O, bila trece prin canalul cistic în vezicula biliară, astfel că transportul bilei de la ficat în colecist se face pe bază exclusiv de forțe fizice presionale. Având în vedere că în repaus digestiv sfincterul Oddi este închis, bila nu poate ajunge în această perioadă în duoden. Pe de altă parte, volumul veziculei biliare fiind limitat la aproximativ 50 ml, iar secreția biliară având o rată de eliminare hepatică de 0,5 ml/min, bila este intens concentrată prin absorbția apei din acest rezervor, de 12—18 ori. Acumularea este posibilă și datorită proprietății de plasticitate a mușchiului neted al veziculei biliare, prin care viscerele cavitare își pot modifica volumul prin relaxarea între anumite limite, fără modificări semnificative ale presiunii intracavitare.

În perioadele digestive, contracția veziculei biliare creează în veziculă o presiune de 250—300 mmH_2O, sfincterul Oddi putând rezista până la o presiune de 300 mmH_2O. Contracția veziculei se însoțește de relaxarea acestui sfincter, procesul fiind sincronizat printr-un mecanism neurogen (plexurile intrinseci și inervația extrinsecă) sau miogen, colecistul și sfincterul Oddi reprezentând o unitate funcțională.

Eliminarea bilei în intestin este influențată și de contracția pereților duodenali.

Alimentele care stimulează puternic golirea veziculei biliare sunt gălbenușul de ou, smântâna, untdelemnul; substanțele care determină evacuarea veziculei biliare prin contracția colecistului și relaxarea sfincterului Oddi se numesc colagoge.

Rolurile bilei. Bila îndeplinește următoarele roluri: intervine indirect în digestia și absorbția grăsimilor prin emulsionarea lor, activarea lipazelor pancreatice, mărindu-le de 3—4 ori puterea lipolitică, și favorizarea absorbției acizilor grași și a monogliceridelor solubilizate. Favorizând absorbția grăsimilor, bila asigură și absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), a colesterolului și a unor metale ca fierul. Bila are și o acțiune antiputridă asupra florei și putrefacției din colon. De asemenea, ea împiedică coagularea mucusului intestinal, inhibând o mucinază și favorizând peristaltismul. Prezintă un rol și în neutralizarea în intestin a sucului gastric acid.

9.2.3.5. Reglarea secreției și motilității biliare

Reglarea secreției biliare. *Reglarea nervoasă.* În cazul secreției biliare, rolul sistemului nervos vegetativ este redus. Nu există dovezi ale existenței unor nervi secretori de bilă. Dacă inervația aferentă a ficatului crește ușor fluxul biliar și dacă excitarea pneumogastricului amplifică puțin secreția, iar excitarea splanhnicului o inhibă, acestea au loc ca o consecință a modificărilor de debit sanguin în organ. Există

însă şi opinia potrivit căreia bila este secretată în mod continuu sub influenţa stimulilor vagali, fie direct prin influenţa asupra celulei hepatice, fie prin intermediul gastrinei cu efecte stimulatoare asupra secreţiei biliare, ceea ce ar atesta un mecanism central vago-vagal de reglare. În acelaşi timp, stimularea simpaticului şi adrenalina ar reduce producţia biliară, o acţiune inhibitoare exercitând şi distensia colonului.

Reglarea umorală. Dacă în timpul repausului digestiv volumul secreţiei biliare variază între 5—10 ml/kg corp/24 de ore, în cursul digestiei el atinge 20—27 ml/kg corp/24 de ore. Un rol însemnat excitosecretor îl are însăşi bila, prin sărurile biliare reabsorbite din intestin şi care acţionează printr-un mecanism de *feed-back* pozitiv.

Probabil, o parte importantă a intensificării postprandiale a secreţiei biliare se datorează creşterii absorbţiei acestor constituenţi biliari.

În timpul digestiei, secreţia biliară poate creşte şi prin mecanisme endocrine. Astfel, secretina, stimulată de prezenţa chimului acid în duoden, creşte fluxul biliar (efect coleretic), în special în ceea ce priveşte conţinutul de bicarbonat, clorură de Na şi K. Gastrina, colecistokinina, glucagonul şi histamina exercită efecte coleretice, dar într-un grad mai redus decât secretina (fig. 314).

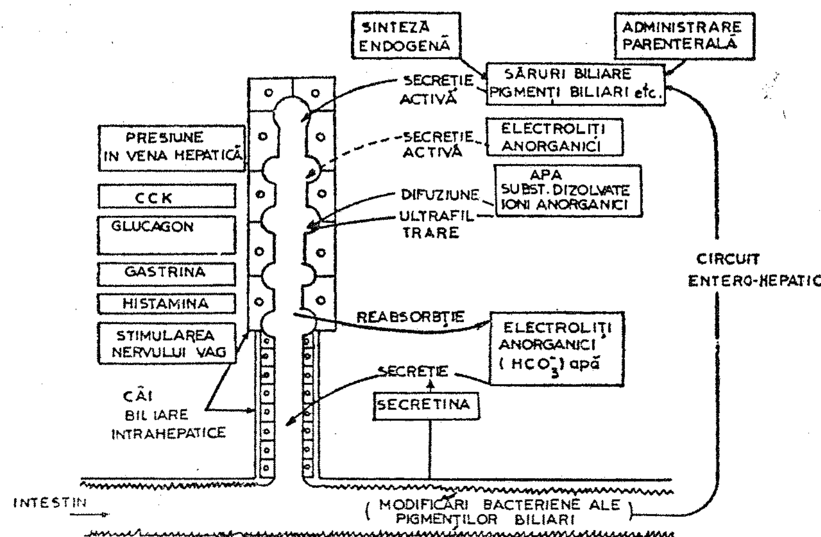


Fig. 314. Factorii care influenţează fluxul biliar şi compoziţia bilei. Factorii din partea dreaptă a schemei acţionează la nivelul canaliculelor şi ductelor biliare, printre acestea sărurile biliare având un puternic efect coleretic; dintre factorii din stânga, glucagonul, CCK şi gastrina posedă, de asemenea, efecte coleretice, în timp ce influenţele nervoase vagale nu sunt încă suficient de precizate.

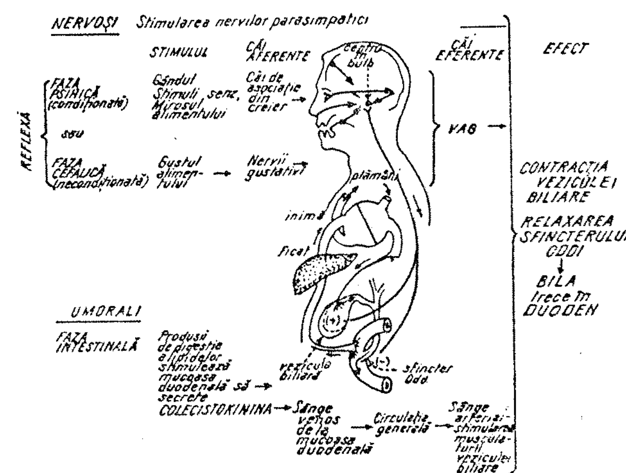


Fig. 315. Reglarea evacuării veziculei biliare.

Reglarea evacuării bilei. Este efectuată pe cale nervoasă şi umorală.

Controlul nervos, vago-simpatic, este de importanţă secundară. Datele clasice admit că vagul are efecte stimulatoare asupra contracţiei veziculei biliare, relaxând în acelaşi timp sfincterul Oddi, în schimb, simpaticul are acţiuni inverse (fig. 315).

Obţinerea însă de efecte inconstante şi variabile la stimularea vagului, ca şi faptul că spasmul sfincterului Oddi este suprimat de atropină şi vagotomie sugerează că, în realitate, vagul şi simpaticul conţin atât fibre motorii, cât şi fibre inhibitoare, cu receptori diferiţi. Răspunsul vezicular de un tip sau altul depinde de preponderenţa fibrelor excitatoare sau inhibitoare stimulate. La închiderea şi deschiderea sfincterului Oddi participă şi un mecanism de origine miogenă, determinat de contracţia pereţilor duodenali. Astfel, prezenţa alimentelor în duoden stimulează creşterea peristaltismului acestuia, unda peristaltică în deplasare atingând şi sfincterul Oddi; oricum, unda de contracţie este precedată de relaxare subiacentă şi determină implicit în drumul ei relaxarea momentană a acestui sfincter, încât, dacă există o presiune suficientă a bilei în coledoc, o cantitate mică poate pătrunde în acest mod în duoden. La coordonarea nervoasă a evacuării se mai adaugă şi participarea importantă a plexurilor nervoase intrinseci din peretele colecistului, ca şi reglarea de natură endocrină. Cu toate că există încă lacune importante în ceea ce priveşte mecanismele exacte ale reglării motricităţii căilor biliare, ceea ce se detaşează cu siguranţă este acţiunea

lor coordonată. De importanţă deosebită în controlul evacuării bilei este reglarea endocrină, dovadă fiind faptul că denervarea colecistului nu împiedică deversarea bilei în duoden.

Hormonul cu acţiune electivă este colecistokinina, eliberat de mucoasa duodenală. Acest hormon, identic de altfel cu pancreozimina (CCK-PZ), are şi acţiune stimulatoare asupra secreţiei pancreatice, dar doza de CCK necesară pentru a produce contracţia veziculei biliare este de 7—8 ori mai mare decât cea necesară excitării secreţiei pancreatice (tabelul XXVIII). Se admite, de asemenea, posibilitatea ca CCK să determine, sincron cu contracţia veziculei biliare, relaxarea sfincterului Oddi.

TABELUL XXVIII

Principalii factori ai sintezei şi evacuării bilei

Faza de digestie	*Stimuli*	*Factori intermediari*	*Răspuns*
Cefalică	Gustul şi mirosul alimentelor; prezenţa alimentelor în cavitatea bucală şi faringe	Impulsuri vagale	Creşterea evacuării bilei
Gastrică	Distensia gastrică	Impulsuri vagale Gastrina	Creşterea evacuării bilei
Intestinală	Produşi de digestie a lipidelor în duoden	Colecistokinina	Creşterea evacuării bilei; creşterea secreţiei acizilor biliari
	Scăderea pH în duoden	Secretina	Creşterea secreţiei electroliţilor şi apei
	Absorbţia acizilor biliari în ileonul distal	Concentraţia crescută a acizilor biliari în sângele portal	Stimularea secreţiei acizilor biliari; inhibarea sintezei hepatocitare de acizi biliari
Interdigestiv	Eliberarea scăzută a bilei în duoden	Concentraţia scăzută a acizilor biliari în sângele portal	Stimularea sintezei de acizi biliari; inhibarea secreţiei de acizi biliari

Colecistokinina, stimulată la rândul ei de produşii de digestie lipidică din duoden, acţionează direct asupra receptorilor specifici ai fibrelor musculare netede ale veziculei biliare. Acţiuni contractile mai prezintă gastrina şi secretina, ultima potenţând acţiunile CCK şi crescând nu numai volumul de bilă secretată, ci şi concentraţia de pigmenţi şi săruri ale acestora (aşa-numită bilă apoasă sau de secretină).

9.2.3.6. Explorarea secreţiei şi motilităţii biliare

Secreţia biliară se recoltează prin tubaj duodenal cu ajutorul sondei Einhorn ce se introduce până la aproximativ 65—70 cm. Stimularea mecanică a duodenului declanşează deschiderea sfincterului Oddi şi scurgerea bilei. Tubajul duodenal oferă indicaţii privind permeabilitatea căilor biliare. Se poate utiliza tubajul simplu sau minutat. Ultimul dă indicaţii mai exacte privind urmărirea timpului de scurgere a bilei şi a modificărilor ce intervin în scurgerea ei de la introducerea sondei în duoden şi până la scoaterea ei (timpul coledocian, timpul Oddi închis, timpul de scurgere a bilei A hepato-coledociene: timpul vezicular — al bilei B veziculare, timpul hepatic — al bilei C hepatice). Se măsoară volumele fracţionate de bilă şi se face examenul macroscopic, microscopic şi chimic al bilei.

Motricitatea veziculei biliare se poate inspecta radiologic după administrarea unei substanţe de contrast. Aceasta, eliminată prin bilă în vezicula biliară, suferă acelaşi proces de concentrare ca şi ceilalţi constituenţi ai bilei şi colecistul devine opac la razele X, ceea ce oferă date privind mărimea, forma şi poziţia acesteia.

În continuare, stimularea motilităţii se poate face prin ingerarea de gălbenuş de ou. Aprecierea comparativă a dimensiunii veziculei de repaus şi contractate se face pe filme radiologice seriate, în cadrul metodei ce poartă în ansamblu numele de colecistografie. Metoda radiomanometrică este o metodă sângerândă, în care, cu ajutorul unui manometru, se măsoară rezistenţa opusă de sfincterul Oddi la evacuarea substanţei de contrast, introdusă în prealabil. Metoda dă indicaţii privind permeabilitatea căilor biliare extrahepatice, starea de tonus al sfincterelor şi capacitatea de contracţie a veziculei biliare.

Echotomografia veziculei şi căilor biliare poate evidenţia vezicule cu calculi ce produc ecouri dense.

9.2.3.7. Secreţia intestinului subţire

Din punctul de vedere anatomic şi funcţional, intestinul prezintă două segmente, intestinul subţire şi intestinul gros.

Secreţiile, motilitatea, fenomenele de digestie şi absorbţie care au loc în aceste arii se particularizează pentru fiecare din segmentele amintite.

Intestinul subţire se întinde de la sfincterul piloric până la valva ileo-cecală şi cuprinde duodenul, jejunul şi ileonul. Lungimea intestinului subţire este de aproximativ 6—8 m în condiţii de relaxare, cu un diametru ce variază descrescător în ordinea segmentelor amintite, de la 4 cm la 1,5 cm.

Din punct de vedere al structurii, intestinul subţire prezintă o serie de diferenţieri anatomo-funcţionale proprii în cadrul anatomiei funcţionale a tubului digestiv. Astfel, între stratul muscular intern circular şi cel extern longitudinal, există punţi musculare ce realizează adevărate legături funcţionale, asociate în acelaşi timp cu prezenţa unor puncte

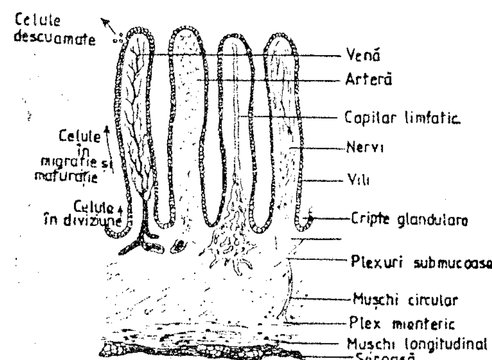


Fig. 316. Reprezentarea schematică a structurii peretelui intestinal.

de fuziune membranară intercelulară, ceea ce conferă straturilor musculare caracter de sinciţiu.

Mucoasa intestinului subţire are o suprafaţă activă importantă, aproximativ 250—300 m², asigurată îndeosebi de valvele conivente. Acestea sunt reprezentate de pliuri mucoase semicirculare, cu o densitate crescută în duodenul terminal şi porţiunea incipientă a jejuno-ileonului.

Pe suprafaţa valvulelor conivente şi între ele, se găsesc vilozităţile intestinale, prelungiri digitiforme ale mucoasei cu lungimea de 0,5—1 mm (fig. 316).

Prezenţa vilozităţilor creşte de 25—30 de ori suprafaţa intestinală (până la 20 000 m²), fapt deosebit de important în asigurarea proceselor de digestie şi absorbţie intestinală. În axul central al vilozităţii se află reţelele: arterială, venoasă, limfatică şi nervoasă.

Celulele epiteliului intestinal sunt reprezentate de enterocite, celule caliciforme, celule Paneth şi celule endocrine.

Enterocitele sunt celule cilindrice care prezintă în zona apicală o margine „în perie" prevăzută cu microvili (fig. 317).

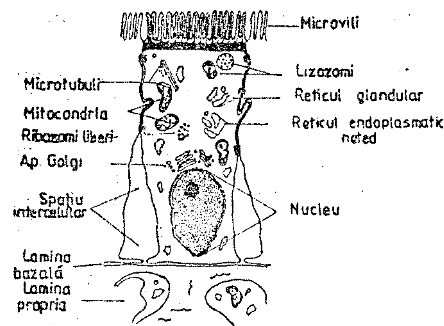


Fig. 317. Celula mucoasă a intestinului subţire.

Fiecare microvil conţine o mare cantitate de enzime care, pe de o parte, continuă fenomenele de digestie începute de secreţiile: salivară, gastrică şi pancreatică, iar, pe de altă parte, formează complexe funcţionale cu transportorii membranei intestinale implicaţi în funcţia de absorbţie. Se remarcă, totodată, în enterocit bogăţia de mitocondrii şi lizozomi, organite cu rol, de asemenea, esenţial în degradarea oxidativă a principiilor alimentare şi metabolism.

Între microvilozităţi se găsesc filamente lungi glicoproteice (glicocalix), cu funcţii în digestie şi în protecţia mucoasei.

Celulele caliciforme secretă mucusul intestinal.

Celulele Paneth constituie zonele de regenerare a epiteliului intestinal (durata de viaţă a celulelor mucoasei este de 2—5 zile), având şi rol secretor (lizozim).

Celulele endocrine intestinale fac parte din sistemul paracrin (APUD), a cărui existenţă a fost demonstrată în 1963 de Pearse. Aceste celule sunt structurate specific în mai multe tipuri celulare, care secretă diferenţiat serotonină (celule enterocromafine), gastrină (celule „G"), secretină (celule „S"), enteroglucagon (celule „EG") etc.

Intestinul subţire conţine două tipuri de glande: glandele Lieberkühn şi glandele Brünner.

Glandele Lieberkühn se găsesc între vilozităţi şi sunt dispuse pe toată lungimea intestinelor subţire şi gros. Glandele conţin toate tipurile de celule epiteliale intestinale descrise anterior, au formă tubulară şi ajung până în corionul mucoasei. Glandele Brünner se găsesc numai la nivelul pilorului şi duodenului, până la ampula Vater. Sunt glande de tip tubulo-acinos, foarte ramificate, cu canale excretoare lungi.

Secreţia sucului intestinal propriu-zis sau enteric: sucul intestinal se secretă în cantitate de 2—3 litri în 24 de ore şi este fluid, incolor. În ultima porţiune a intestinului, datorită prezenţei leucocitelor, celulelor descuamate şi bacteriilor, acesta este tulbure; pH-ul său variază de la 7 la 8,3, fiind mai acid la nivelul primei porţiuni a intestinului.

Sucul intestinal conţine substanţe anorganice şi organice.

Substanţele anorganice sunt reprezentate de concentraţii crescute de clorură de sodiu şi bicarbonaţi, ce-i conferă sucului intestinal puterea sa alcalină.

Dintre substanţele organice, cele mai importante sunt enzimele. Principala enzimă a intestinului subţire, *erepsina*, a fost extrasă din mucoasa intestinală (Cohnheim, 1901). Aceasta este o enzimă proteolitică ce acţionează asupra polipeptidelor, dedublându-se în aminoacizi. Nu are efect asupra protidelor cu moleculă mai complexă. Erepsina este formată dintr-un grup de enzime endocelulare, denumite peptidaze, cu acţiune diferită asupra polipeptidelor, tripeptidelor şi dipeptidelor. Astfel, carboxipeptidaza separă din polipeptide aminoacizii purtători ai grupării carboxil libere, iar aminopeptidaza dislocă aminoacizii prevăzuţi cu grupări aminice. La rândul lor, tri- şi dipeptidazele hidrolizează ultimele legături peptidice până la stadiul de aminoacizi liberi. O altă enzimă proteolitică este *enterokinaza*, care activează tripsinogenul, acţionând în acelaşi timp şi asupra polipeptidelor.

Nucleazele intestinale acţionează asupra acizilor nucleici izolaţi de pe nucleoproteine de către tripsină, transformându-i în nucleotide. Nucleotidazele degradează nucleotidul în nucleozid şi acid fosforic, iar nucleotidazele desfac nucleozidul în pentoze şi baze purinice sau pirimidinice.

Mucoasa intestinală conține și *diastaze*, care hidrolizează diholozidele, transformându-le în hexoze. Astfel, invertaza transformă zaharoza în glucoză și fructoză, lactaza scindează lactoza în glucoză și galactoză, iar maltaza dedublează maltoza în două molecule de glucoză.

Lipaza intestinală acționează asupra grăsimilor neutre, fracțiunea pe care o dedublează reprezentând numai 2–5% din totalul grăsimilor digerate.

Sucul recoltat din fistula intestinală are o activitate enzimatică redusă. În schimb, extractele de mucoasă intestinală și sucul intestinal obținut în timpul digestiei sunt bogate în enzime, ceea ce denotă că enzimele ajung în tubul digestiv odată cu celulele epiteliale descuamate.

De fapt, ciclul vital, de reînnoire a unei celule epiteliale, este, așa cum s-a arătat anterior, destul de rapid (aproximativ 4—5 zile), astfel încât într-o lună întreaga mucoasă a intestinului subțire poate fi remaniată.

Digestia intestinală, proces complex, realizat prin acțiunea succesivă și combinată a secrețiilor pancreatice și enterocitare, are loc în trei etape: luminală, membranară și intracelulară.

Etapa luminală se desfășoară în lumenul intestinal sub acțiunea enzimelor enterocitare puse în libertate odată cu distrugerea celulelor intestinale descuamate. Acest tip de digestie este de mică importanță din punct de vedere al participării sucului intestinal propriu-zis, acțiunea majoră de digestie intraluminală fiind asigurată de secrețiile biliopancreatice.

Substanțele alimentare, digerate parțial în lumen sub acțiunea enzimelor pancreatice, vor fi hidrolizate în continuare până la stadiul de monomeri, prin digestia membranară la nivelul marginii „în perie" a enterocitelor, de către enzimele de la suprafața membranei apicale a acestora.

Digestia de membrană (digestia de contact), apărând pe fața externă a membranei celulare, se aseamănă și cu digestia intracelulară. La nivelul epiteliului intestinal are loc scindarea oligozaharidelor datorită enzimelor hidrolitice sintetizate în ribozomi (scindează zaharoza, sucroza și maltoza). Există și fenomene de degradare peptică, deoarece pe suprafața liberă a mucoasei se găsesc cantități mari de aminopeptidază. Trigliceridele pot fi scindate în di- și monogliceride, deoarece mari cantități de esterază și lipază se află, de asemenea, în partea liberă a mucoasei intestinale.

Hidroliza unor esteri ai acidului fosforic (ATP, hexozofosfați, glicerofosfați, fosfonucleotide) este posibilă datorită marilor cantități de fosfataze alcaline prezente aici.

Ultima etapă, *etapa intracelulară*, acționează asupra unor oligomeri absorbiți ca atare și are loc în enterocit sub influența enzimelor citoplasmatice și lizozomale.

În realitate, aceste ultime două etape, membranară și intracelulară, sunt strâns cuplate cu funcția de absorbție intestinală. Analiza separată a celor două fenomene este mai mult de importanță teoretică, procesele fiind intens corelate și având loc practic aproape simultan.

Enzimele marginii „în perie" și cele localizate la nivelul filamentelor glicocalixului sunt distruse și resintetizate de câteva ori de către enterocit, în decursul duratei sale de viață.

Pe de altă parte, glandele intestinale generează continuu celule care le înlocuiesc pe cele din extremitatea liberă a vilozităților ce se desprind și cad în lumen.

Glandele Lieberkühn secretă un lichid cu pH cuprins între 6—7, cu rol neprecizat, fiind probabil solvent pentru produșii de digestie și facilitând în acest mod absorbția.

Se pare, totuși, că celulele criptelor Lieberkühn secretă și direct în lumenul intestinal o enzimă, anume enterokinaza, ce activează, așa după cum s-a arătat anterior, transformarea tripsinogenului în tripsină.

Glandele Brünner elaborează o secreție mucoasă, cu un conținut ridicat de bicarbonat cu rol de protecție a mucoasei intestinale față de acțiunea peptică a sucului gastric.

9.2.3.8. Reglarea secreției intestinului subțire

Reglarea nervoasă a secreției intestinale se realizează prin intervenția în primul rând a reflexelor mienterice locale, declanșate îndeosebi de distensia pereților intestinului, dar și prin excitarea tactilă sau iritarea mucoasei intestinale. Răspunsul secretor intestinal este, astfel, direct proporțional cu cantitatea chimului intestinal.

Controlul vegetativ extrinsec este asigurat de vag și simpatic. Secționarea nervilor extrinseci ai intestinului nu reduce secreția produsă prin excitarea mecanică, aceasta continuând sub formă de secreție abundentă paralitică. În cursul digestiei, secreția intestinală crește atât după stimularea vagului, cât și după extirparea simpaticului, fapt ce dovedește influența excito-secretoare a parasimpaticului și inhibitoare a simpaticului. Creșterea secreției intestinale după extirparea simpaticului poate fi explicată și prin aceea că secționarea acestuia duce la pierderea tonusului vasomotor, la vasodilatație și permeabilitate crescută capilară în zona denervată. Faptul că în intestinul subțire, cât și în cel gros pilocarpina și ezerina intensifică secreția, iar atropina o deprimă, vine în favoarea inervației secretoare colinergice. În fazele interdigestive, puterea inhibitoare a splanhnicilor domină pe aceea excitatoare a pneumogastricilor (fig. 318).

Secreția intestinală este stimulată și pe cale umorală. Astfel, la animalele la care s-a realizat denervarea completă a unui segment jejunal în condițiile transplantării în altă regiune a corpului, se constată o secreție însemnată a mucoasei fragmentului respectiv în timpul digestiei. Aceasta dovedește existența unei reglări umorale a digestiei care, de altfel, s-a demonstrat ulterior a fi asigurată de o serie de hormoni. Astfel, Nasset a izolat din mucoasa duodenală un hormon numit enterocrinină, ce se eliberează în cursul digestiei și care, pe cale circulatorie generală, ajunge la enterocite și glandele intestinale, stimulân-

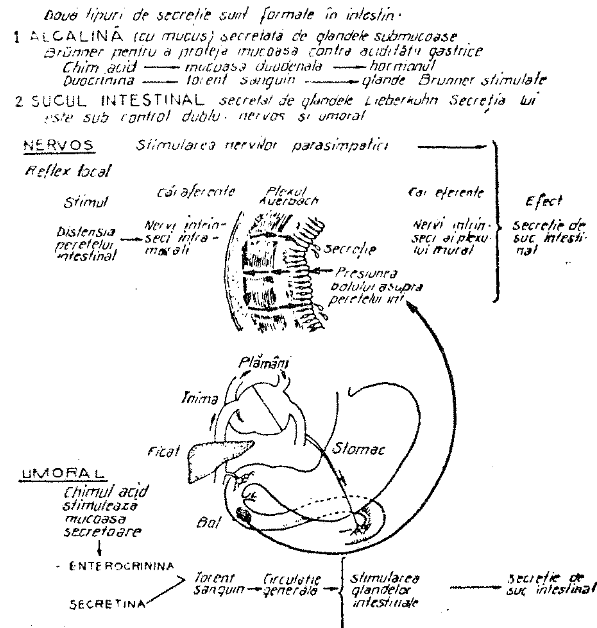


Fig. 318. Reglarea secreției intestinale.

du-le secreția. Creșterea sucului intestinal privește atât volumul, cât și titrul său enzimatic.

S-a emis, de asemenea, ipoteza existenței unui hormon capabil să excite secreția glandelor Brünner, numit duocrinina, la care se mai adaugă, cu același sens de acțiune, gastrina, CCK-PZ și secretina.

Secretina acționează în sens excitator asupra secreției intestinale și inhibitor asupra absorbției de apă și sodiu.

Un alt hormon cu acțiune stimulatoare asupra secreției intestinale este VIP (polipeptidul vasoactiv intestinal).

9.2.3.9. Motilitatea intestinului subțire

Pilorul se constituie ca un veritabil sfincter anatomic și fiziologic, ce separă antrul gastric de prima porțiune a duodenului (bulbul duodenal).

Musculatura pilorului este deosebit de groasă față de regiunile laterale învecinate. Această zonă joacă un rol deosebit de însemnat în evacuarea gastrică (pompa antro-pilorică) și umplerea duodenală, în funcție de capacitatea de prelucrare a chimului de către duoden, ca și în protecția față de refluxul duodeno-gastric (îndeosebi cel biliar).

În acest fel, evacuarea gastrică depinde de activitatea perfect coordonată și sincronizată a complexului antro-piloro-duodenal.

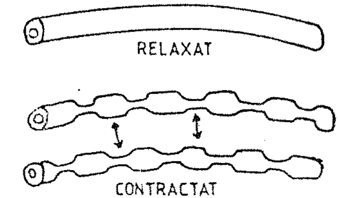


Fig. 319. Contracțiile segmentare ale intestinului subțire.

Mișcările intestinale. La 8—9 ore de la ingerare, toate resturile alimentare ajung în cec, mișcările intestinului asigurând contactul intim al alimentelor cu sucurile intestinale și progresiunea lor de-a lungul tractului digestiv. Ele cuprind patru tipuri de mișcări, și anume: de amestecare sau segmentare, pendulare, tonice și peristaltice.

Mișcările segmentare sau de amestecare (fig. 319) rezultă din contracția izolată a fibrelor circulare atunci când acestea sunt solicitate prin destindere. Când mișcările segmentare sunt ritmice, ele realizează o frecvență de 8—9 contracții pe minut. Ele fragmentează chimul și îl amestecă, favorizând absorbția.

Mișcările tonice sunt mișcări prin care mușchiul își modifică lungimea fără a-și modifica tensiunea. Aceste modificări sunt prezente în tot lungul tubului digestiv, indiferent de conținutul chimului sau volumul său.

Mișcările pendulare sunt considerate ca fiind efectul contracțiilor izolate ale fibrelor longitudinale și asigură alunecarea anselor una peste alta, intervenind și în amestecarea conținutului. Mișcările pendulare durează 3—7 secunde și creează în intestin o presiune de 5—15 cmH_2O; viteza de propagare a acestora este de 5—10 cm/s.

Mișcările peristaltice sunt mișcări complexe. Analiza graficului motricității arată coincidența dintre contracțiile fibrelor longitudinale cu relaxarea fibrelor circulare și invers.

Undele peristaltice se transmit unidirecțional, fapt demonstrat prin secționarea unei anse intestinale și suturarea ei în poziție inversă în lungul intestinului. Unda peristaltică a ansei întoarse se transmite în sens ascendent, determinând aglomerarea conținutului intestinal deasupra suturii intestinului.

Bayliss și Starling au formulat legea motilității intestinale, după care, dacă se aplică un excitant într-un punct al intestinului subțire, se produce o contracție a fibrelor circulante din segmentul supraiacent pe o distanță de 2—3 cm și o relaxare distală pe un teritoriu ceva mai mare al aceleiași anse. Cu alte cuvinte, contracția peristaltică este formată dintr-o undă de contracție, precedată de o undă de relaxare.

O altă teorie, care încearcă să explice mișcările de propulsare a conținutului intestinal, este cea a gradientului. Ea se bazează pe faptul că segmentele superioare ale tractului gastro-intestinal prezintă o frecvență a contracțiilor mai mare decât segmentele inferioare (ritmul de bază al contracțiilor duodenale este de 11 contracții/min, în timp ce al ileonului este de 6—7 contracții/min). De asemenea, cantitatea de secreție, generatoare de distensie, este mai mare în primele porțiuni

ale tractului gastro-intestinal, ceea ce stimulează un număr mai mare de unde peristaltice în această zonă decât în cele inferioare.

Se apreciează, astfel, că regiunea proximală a intestinului ar fi locul de generare a impulsurilor peristaltice în mai mare măsură decât zona distală și că ar lucra ca un *pace-maker* asemănător funcțional nodulului sino-atrial cardiac.

Excitantul natural al peristaltismului este reprezentat de distensia intestinului de către conținut.

Viteza de propagare a undelor peristaltice este de 1—2 cm/s, iar presiunea realizată, de 10—35 cmH_2O.

Conținutul intestinal, a arătat Quigley, avansează în spirală, prin mișcări de rotație în sens invers acelor de ceasornic. Acest fel de mișcare este determinat de faptul că musculatura longitudinală a intestinului este dispusă în formă de spirală lungă, iar cea circulară se află aranjată în spirală strânsă. Activitatea peristaltică a intestinului subțire apare mult mai crescută după ingerarea alimentelor. În duoden se pot întâlni și unde antiperistaltice, care împing chimul gastric insuficient prelucrat înapoi în stomac. Activitatea coordonată a mișcărilor expuse determină progresia conținutului intestinal în sens unic, oral-aboral.

Spre deosebire de intestinul gros, intestinul subțire nu prezintă antiperistaltism fiziologic.

Mișcările descrise ale intestinului se suprapun grafic pe un traseu, a cărui linie de bază este dată de lungi oscilații aperiodice, martore ale variațiilor lente ale tonusului muscular enteric. Durata acestor oscilații este de 1—5 minute.

Vilozitățile intestinale prezintă și ele contracții care ar favoriza circulația limfei din canalul central.

Mișcările mucoasei intestinale sunt independente de contracția musculaturii circulare și longitudinale a peretelui intestinal, iar plisarea mucoasei nu este un efect pasiv al mișcărilor mai importante ale intestinului. Ele sunt rezultatul contracției muscularis mucosae și apar spontan sau ca răspuns la stimuli locali. Prezența de substanțe solide în intestin, ca și excitarea nervilor simpatici (invers efectului inhibitor pe marii mușchi ai peretelui intestinal) stimulează aceste contracții. Vilozitățile mucoasei intestinale se deplasează fie prin oscilații cu mișcări de dute-vino, fie prin contracție bruscă (unele mișcări provin de la contracția muscularis mucosae subiacente). Fiecare vilozitate se contractă la intervale ce nu corespund celor din jur, ritmul este neregulat, mai rapid în duoden și jejun. Mișcarea lor este implicată în creșterea debitului limfatic al intestinului, ce este direct proporțional cu activitatea vilozităților.

Reflexe intestinale. Creșterea distensiei unui segment al intestinului determină relaxarea musculaturii netede a restului intestinului. Aceste răspunsuri sunt cunoscute ca reflexe intestino-intestinale și necesită o inervație extrinsecă intactă.

Din acest grup de reflexe intestinale face parte distensia ileonului, care determină scăderea motilității gastrice (reflexul ileo-gastric).

Creșterea activităților motorii și secretorii ale stomacului și distensia sa odată cu pătrunderea alimentelor au drept rezultat creșterea motilității părții terminale a ileonului și creșterea duratei de deplasare a conținutului intestinal prin sfincterul ileo-cecal (reflexul gastro-ileal).

Tot de origine intestinală, îndeosebi de la nivelul duodenului, se declanșează reflexul entero-gastric inhibitor, cu rol de protecție, prezentat la reglarea nervoasă intrinsecă a motilității gastrice.

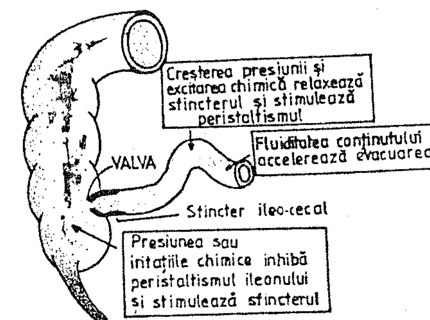


Fig. 320. Factorii ce determină evacuarea prin sfincterul ileo-cecal.

Evacuarea ileonului. Sfincterul ileo-cecal delimitează porțiunea terminală a ileonului de cec (prima parte a colonului). În mod normal, sfincterul este închis, dar valuri scurte peristaltice ale ileonului terminal determină relaxarea sfincterului, favorizând intrarea unei părți a chimului în cec.

Distensia cecului determină contracția sfincterului și împiedică evacuarea suplimentară a ileonului. Reflexul gastro-ileal crește evacuarea ileală după ingestia alimentelor.

De asemenea, hormonul gastrina, eliberat de mucoasa gastrică ca răspuns la prezența în stomac a alimentelor, are un efect relaxant direct asupra sfincterului ileo-cecal, favorizând golirea intestinului. Zilnic, prin acest sfincter trec aproximativ 450 ml de chim. Rezistența valvei ileo-cecale la golire și închiderea sfincterului ileo-cecal prelungesc staționarea chimului în ileon, permițându-i acestuia să intre în colon la o rată suficient de scăzută, ceea ce favorizează absorbția apei și sărurilor la nivelul intestinului gros.

În același timp, valva ileo-cecală previne revenirea conținutului fecal din colon în intestinul subțire (fig. 320). În mod obișnuit, această valvă rezistă la o presiune de 56—60 cmH_2O.

9.2.3.10. Reglarea motilității intestinale

Motilitatea intestinală este asigurată miogen, nervos și umoral.

La baza fenomenelor mecanice intestinale segmentare stă activitatea miogenă spontană a însăși fibrelor musculare netede. Ea este dependentă numai de factori metabolici în condițiile absenței reglării nervoase și umorale (condiții experimentale) și influențată, modulată și reglată neuro-umoral în condiții fiziologice.

Reglarea nervoasă este reflexă și se realizează prin inervația intrinsecă și extrinsecă.

Reglarea locală intrinsecă asigură îndeosebi mişcările peristaltice, fapt dovedit de persistenţa acestora în condiţiile denervării extrinseci vago-simpatice.

Undele peristaltice sunt declanşate îndeosebi de plexurile Auerbach, ai căror receptori se găsesc în mucoasă. Reflexul mienteric peristaltic este asigurat pe o cale nervoasă continuă pentru fibrele longitudinale şi una discontinuă, întreruptă de sinapsă, pentru fibrele circulare.

Activitatea în totalitate a plexurilor intramurale este în final unitară, ele integrând aferenţele senzitive parietale de la nivelul plexului submucos Meissner cu neuronii eferenţi ai plexului mucos Auerbach.

Stimularea motricităţii intestinale în absenţa inervaţiei extrinseci este determinată mecanic (distensie, atingerea mucoasei) şi chimic (soluţii hipotone, hipertone şi acide).

Activitatea neuro-musculară intrinsecă a intestinului subţire, care are rol numai în declanşarea mişcărilor, este controlată şi coordonată de inervaţia extrinsecă. Aceasta, fiind dublă şi antagonistă, determină, în cazul fibrelor colinergice (nervul vag), creşterea frecvenţei şi amplitudinii contracţiilor musculare, iar, în cazul fibrelor adrenergice (nervii splanhnici), inhibarea tonusului şi motilităţii intestinale. Cele două sisteme acţionează simultan, dar predomină tonusul nervilor vagi.

Dubla vagotomie intratoracică încetineşte, de altfel, tranzitul intestinal, în timp ce simpatectomia este fără efect decelabil.

Centrii intestinomotori se găsesc în bulb pentru intestinul subţire, iar cei intestinoinhibitori în tractul intermedio-lateral D_4—L_1 pentru nervii splanhnici şi la nivelul L_1—L_3 pentru nervul hipogastric (splanhnicul pelvin). Creşterea bruscă a presiunii într-un punct oarecare al intestinului subţire inhibă momentan tonusul şi mişcările întregului tub digestiv, de la cardia la ansa sigmoidă. Este o reacţie neuro-reflexă de protecţie realizată de reflexul inhibitor entero-enteric.

Teoria acţiunii antagoniste stimulatoare-inhibitoare de tip vago-simpatic asupra motilităţii intestinale este înlocuită, după opinii recente, cu sistemul antagonic stimulator-inhibitor de tip colinergic-peptidergic/purinergic, pentru a cărui existenţă s-au acumulat multe dovezi.

Influenţe nervos-superioare pot acţiona asupra motilităţii. Stările emoţionale intense sunt însoţite de modificări ale amplitudinii activităţii motorii intestinale. În general, reacţiile se traduc printr-o diminuare sau creştere a activităţii.

Astfel, reacţiile de durere, frică, teamă produc paliditatea mucoasei, diminuarea secreţiei de mucus şi o inhibiţie a motilităţii. Pe de altă parte, furia, agresivitatea manifestă sau subconştientă se asociază, în general, cu hiperemia, congestia şi motilitatea.

S-a pus în evidenţă şi intervenţia proceselor umorale în reglarea motricităţii intestinale. Astfel, mişcările intestinului sunt inhibate de grăsimi, soluţii hipertone de glucoză, zaharoză sau galactoză, ajunse în duoden, şi această inhibare este valabilă şi pentru un buzunar intestinal transplantat, lipsit de inervaţie extrinsecă. Această inhibiţie nu este însă rezultatul unui produs de digestie a lipidelor, căci injecţia intravenoasă a unei soluţii fine de lipide rămâne fără răspunsul motilităţii intestinale.

Reglarea umorală a motilităţii intestinului subţire se realizează prin intervenţia îndeosebi a hormonilor intestinali, dar şi a unor amine biogene sau a altor substanţe biologic active.

Astfel, motilinul, gastrina, CCK-PZ, serotonina, prostaglandinele (PGE, PGF) stimulează motilitatea intestinală, în timp ce secretina şi VIP o inhibă.

De asemenea, unele glande endocrine au o acţiune inhibitoare asupra motilităţii intestinale, ca suprarenala şi gonadele (constipaţia din hiperfoliculinemie).

Aşa după cum s-a arătat şi la reglarea digestiei gastrice, există un hormon eliberat de mucoasa duodenală, enterogastrona, care modulează indirect activitatea de evacuare a intestinului subţire superior prin intermediul influenţei inhibitoare pe care o are asupra motricităţii gastrice. Enterogastrona este un polipeptid ce a fost extras de Ivy (1928) din mucoasa duodenală la contactul acesteia cu uleiul de măsline. Unii autori îi contestă specificitatea, considerându-l încă ipotetic. O serie de substanţe farmacodinamice, cum sunt pilocarpina şi prostigmina, împreună cu unele ce se găsesc în peretele tractului digestiv (histamina, bradikinina) intensifică peristaltismul intestinal, în timp ce altele, ca adrenalina, beladona, îl moderează.

9.2.3.11. Secreţia şi motilitatea intestinului gros

Intestinul gros (colonul) este cuprins între cec şi anus, fiind format topografic din următoarele porţiuni: cec, colon ascendent, colon transvers, colon descendent, colon sigmoid, rect şi canal anal (fig. 321). Lungimea este de aproximativ 1,4—1,8 m.

Din punct de vedere funcţional, cecul, colonul ascendent şi hemicolonul transvers drept formează colonul proximal, cu funcţie absorbtivă, în timp ce restul segmentelor până la anus formează colonul distal, cu funcţii de depozitare şi evacuare a materiilor fecale.

Structural, mucoasa colonului este mai groasă comparativ cu cea a intestinului subţire şi nu posedă valvule conivente şi vilozităţi.

Celulele cu margine „în perie" sunt lipsite de granule secretoare, iar la partea apicală microvilii sunt

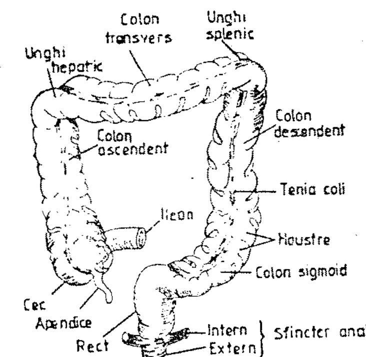


Fig. 321. Componentele intestinului gros.

mai mari şi mai scurţi. Glandele Lieberkühn secretă mucus, iar celulele endocrine sunt rare, cu excepţia apendicelui.

Fibrele musculare longitudinale externe sunt dispuse în trei benzi late, numite taenia coli, la distanţe egale între ele.

Fiind mai scurte decât lungimea totală a intestinului gros, colonul apare format din pungi succesive, numite haustre.

La nivelul sigmoidului şi rectului, teniile difuzează, formând un strat muscular continuu.

Canalul anal este prevăzut cu două sfinctere: unul intern, circular, neted şi unul extern, striat, ce-l înconjură pe primul.

Funcţia principală a colonului proximal este cea de depozit al constituenţilor inutilizabili pentru organism din chimul intestinal şi de absorbţie hidroelectrolitică şi vitaminică, iar cea a colonului distal de tranzit al resturilor alimentare şi sediu al activităţii microorganismelor intestinale.

Secreţia intestinului gros. Produsul de secreţie al mucoasei colice este un lichid redus cantitativ, cu pH alcalin (8—8,4), foarte vâscos şi lipsit de enzime. Are rolul de a favoriza atât trecerea resturilor reabsorbite ale chimului ileal în cec, cât şi aderarea acestora între ele în vederea constituirii bolului fecal, protejând în acelaşi timp mucoasa intestinului gros de iritaţii sau traumatisme mecanice şi chimice (toxine şi acizi rezultaţi din activitatea florei bacteriene intestinale).

Deşi cantitatea de mucus secretată de intestinul gros este mică în condiţii fiziologice, în cazul mucoasei iritate chimic sau mecanic aceasta este capabilă să secrete cantităţi mari de mucus, apă şi electroliţi, ca reacţie de apărare, favorizând atât diluarea, cât şi eliminarea agenţilor cauzatori.

Reglarea funcţiei secretoare a colonului. Este asigurată extrinsec de nervii erectori şi simpatici, iar intrinsec de plexurile mienterice.

Stimularea nervilor erectori determină o secreţie mucoasă abundentă, prin mecanism colinergic, în timp ce excitarea simpaticului diminuează acest răspuns. Reglarea prin plexurile mienterice este asemănătoare celei de la intestinul subţire.

Motilitatea intestinului gros. Colonul prezintă o activitate electrică, ce este încă insuficient de clar corelată cu activitatea mecanică.

Există un ritm electric bazal (format din unde lente), potenţiale programate de tipul legii „totul sau nimic".

Activitatea electrică generează activitatea motorie a colonului, stând la baza tipurilor de mişcare ale acestuia.

Intestinul gros prezintă mişcări de amestecare, mişcări peristaltice şi mişcări de transport în masă. Aceste mişcări sunt adaptate funcţiilor sale, de resorbţie a apei şi propulsare a conţinutului devenit consistent.

Analiza grafică a mişcărilor intestinului gros evidenţiază existenţa a patru forme de mişcare:

— mişcări de tipul I, care reprezintă o activitate locală, nepropagată, cu frecvenţă rapidă şi care echivalează cu mişcările pendulare ale

intestinului subţire. Ele exercită o presiune de 1,2—6 cmH_2O. Fără a avea efect propulsor, aceste mişcări amestecă bolul intestinal în principal la nivelul cecului şi colonului proximal;

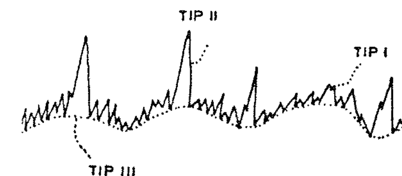


Fig. 322. Tipurile de mişcare ale intestinului gros.

— contracţiile de tip II sunt mai desfăşurate şi mai energice; ele se propagă de o parte şi de alta a punctului de unde iau naştere, sunt expresie a activităţii fibrelor circulare şi dezvoltă o presiune de 10—20 cmH_2O. Rolul lor este de a intimiza conţinutul intestinal cu mucoasa intestinală, favorizând absorbţia apei;

— contracţiile de tip III constau în variaţii lente ale tonusului muscular, pe care se grefează contracţiile de tip I şi II. Ele creează o uşoară creştere a presiunii de la 3 la 5 cmH_2O (fig. 322);

— contracţiile de tipul IV sunt specifice intestinului gros, puternice, în masă, sub formă de salve, puţin frecvente (de 3—4 ori pe zi). Unde antiperistaltice slabe se pot întâlni mai ales la nivelul regiunii ileo-cecale.

Mişcările segmentare sunt constituite din unde de tipurile I şi II, apărând echidistant între ele, la fiecare 2,5 cm. Sunt realizate de fibrele circulare şi au caracter staţionar, iar, când prezintă intensitate mare, pot obstrua aproape complet lumenul intestinal. Frecvenţa acestor mişcări este de 2—4 contracţii/min şi se asociază cu contracţia teniilor. Ele realizează amestecarea conţinutului intestinal, deplasarea lui pe distanţe scurte în ambele sensuri şi favorizarea absorbţiei.

Mişcările peristaltice ale intestinului gros constau din contracţii ale musculaturii circulare, care se deplasează aboral, propulsând conţinutul colonului spre rect. Contracţiile sunt precedate de relaxări, încât mişcările au aspectul de valuri. Frecvenţa este scăzută comparativ cu cele din intestinul subţire, şi anume 3—12 contracţii pe minut, ritmul contracţiilor crescând în sensul de la cec spre sigmoid.

Mişcările de transport în masă sunt specifice numai intestinului gros şi apar de două-trei ori pe zi. Ele corespund undelor de tip IV, au aspect peristaltic şi sunt foarte puternice, putând creşte presiunea intraluminală în zona de producere până la 100 mmHg. Sunt declanşate de destinderea stomacului (reflexul gastro-colic), duodenului (reflexul duodeno-colic) şi colonului, dar pot apărea şi ca urmare a unor emoţii puternice sau excitanţi condiţionaţi.

Alimentele sunt preluate de către cec la patru ore după ingestie, procesul continuându-se încă timp de 4—5 ore.

Timpul de tranzit colonic al resturilor alimentare, ca urmare a acţiunii conjugate a tuturor tipurilor de mişcări, este de aproximativ 6 ore de la ingestie până la unghiul hepatic al colonului, 9 ore până la unghiul splenic şi 12 ore până la colonul sigmoid.

Eliminarea totală a resturilor alimentare ale unui prânz-test se face în 5—7 zile, în primele trei zile tranzitând prin tubul digestiv aproximativ 70% din cantitatea ingerată.

Reglarea funcţiei motorii a intestinului gros. Se realizează asemănător celei a intestinului subţire. Ca şi aici, celulele musculaturii netede ale colonului au capacitatea de a se contracta spontan şi automat în absenţa oricărui stimul nervos sau umoral, dar cu o frecvenţă mai mică. În ceea ce priveşte reglarea nervos-reflexă, colonul proximal are un grad mai mare de automatism, putând să-şi efectueze aproape normal funcţia motorie în condiţii de vagotomie, în timp ce colonul distal prezintă în acest sens posibilităţi mai reduse.

Rolul predominant al inervaţiei intrinseci este inhibitor; în absenţa acesteia intestinul gros prezintă contracţii tonice.

Inervaţia parasimpatică stimulatoare este asigurată de vag pentru colonul proximal (parasimpaticul cranian) şi de nervii erectori pentru colonul distal (parasimpaticul sacrat). Nervii splanhnici asigură inervaţia simpatică-inhibitoare.

Ambele componente ale inervaţiei extrinseci vago-simpatice influenţează motilitatea colonului prin intermediul neuronilor colinergici şi, respectiv, adrenergici sau purinergici ai plexurilor intramurale.

Factori umorali cu rol stimulator implicaţi în reglarea motilităţii intestinului gros sunt: gastrina (care contribuie la realizarea reflexelor gastro- şi duodeno-colice), serotonina, CCK.

Participări dovedite, dar încă incomplet clarificate, au enteroglucagonul, motilinul, endorfinele şi GIP *(gastro-intestinal polipeptid)*.

O atenţie aparte trebuie rezervată conţinutului în fibre vegetale al raţiei alimentare. Prezenţa lor zilnică în alimentaţie este deosebit de avantajoasă pentru organism, întrucât, pe lângă faptul că au un rol stimulator şi reglator al motricităţii intestinale, contribuie la fixarea şi eliminarea substanţelor toxice, cancerigene etc.

9.2.3.12. Activitatea bacteriană intestinală

Flora microbiană intestinală este indispensabilă vieţii, având importante funcţii în menţinerea homeostaziei organismului.

Germenii microbieni sunt aduşi odată cu alimentele şi colonizează variabil segmentele tubului digestiv începând din cavitatea bucală (densitate 10^{-6} germeni/ml salivă, 10^{-4} germeni/ml în duoden, 10^{-11} germeni/ml în cec, 10^{-6}—10^{-11} în materiile fecale).

În colonul proximal predomină flora de fermentaţie, aerobă, care degradează substanţele glucidice rămase neatacate până la acest nivel. Produşii rezultaţi sunt: acizi organici, hidrogen, CO_2.

Colonul distal este populat îndeosebi cu floră de putrefacţie, anaerobă, cu acţiune degradativă asupra proteinelor nedigerate, pe care le transformă până la stadiul de aminoacizi.

Din acest ultim proces rezultă o serie de substanţe toxice pentru organism, de tipul indol, scatol, amoniac.

În afara rolului digestiv enzimatic, flora intestinală posedă şi alte importante funcţii, cum sunt:

a) sinteza şi absorbţia vitaminelor hidrosolubile (vitaminele: B_1, B_2, B_{12}, H, acidul pantotenic) şi liposolubile (vitamina K);

b) asigură procesul de deconjugare a diglucuronidului (bilirubină glucuronoconjugată) până la transformarea acestuia în stercobilină;

c) deconjugarea acizilor biliari, cu eliminarea acizilor dezoxicolic şi litocolic prin materiile fecale, pe de o parte, şi reabsorbţia în circuitul hepato-entero-hepatic a acidului colic în vederea refolosirii lui, pe de altă parte;

d) stimularea funcţiei de apărare a organismului, atât prin influenţa creşterii sintezei de imunoglobuline A şi M de către celulele limfoide ale peretelui intestinal, cât şi prin asigurarea integrităţii şi morfologiei normale a epiteliului colonului.

9.2.3.13. Defecaţia

Cantitatea medie a materiilor fecale eliminate zilnic variază de la 30 g pentru sugar, la 125 g pentru adult, în funcţie de alimentaţia, vârsta, secreţiile digestive şi gradul de absorbţie intestinală a individului.

Alimentaţia vegetariană determină creşterea volumului şi greutăţii materiilor fecale, în timp ce alimentaţia rafinat preparată şi carnată scade aceşti parmetri. Materiile fecale conţin în proporţie de 75% apă şi 25% reziduu solid, format din substanţe organice şi anorganice, la un pH mediu de aproximativ 7 (tabelul XXX).

TABELUL XXIX

Compoziţia materiilor fecale în condiţiile unei alimentaţii mixte

Substanţe	*Procente din greutatea totală*
Apă	75
Reziduu	25
Celuloză, alte fibre nedigerate	variabil procente din reziduu
Microbi	30
Substanţe anorganice (în special săruri de calciu şi fosfor)	15
Grăsimi	5
Celule mucoase descuamate, mucus, enzime digestive	variabil

O parte însemnată din cantitatea totală a materiilor fecale este de origine nealimentară, dovadă fiind faptul că în inaniţia de durată eliminarea acestora continuă.

Defecația este un act reflex motor, extrem de complex, realizat de regiunea terminală sigmoido-rectală a colonului distal și care constă în eliminarea la exterior a materiilor fecale.

Acest act este coordonat de centri medulari și controlat cortical. Cea mai mare parte din timp, rectul este aproape gol, parțial datorită contracției tonice a unui sfincter neted, slab funcțional, situat la aproximativ 20 cm de anus, la joncțiunea dintre sigmoid și rect.

Când mișcările de transport în masă ale colonului împing conținutul intestinului gros distal în rect, este inițiat reflexul defecației, în care o importanță deosebită prezintă activitatea sfincterului anal intern și a celui extern.

Sfincterul anal intern, involuntar, este un mușchi neted, dispus circular în peretele intern al anusului, ce se găsește relaxat atunci când colonul este destins.

Sfincterul anal extern menținut, de asemenea, permanent în contracție tonică este constituit din fibre striate, voluntare. El este localizat în jurul sfincterului neted și parțial distal de acesta, fiind sub control nervos somatic.

Senzația și reflexul de defecație sunt declanșate de umplerea și distensia ampulei rectale de către materiile fecale.

Odată atins pragul critic al distensiei peretelui rectal, se declanșează „reflexul de defecație intrinsec", prin semnale spre și dinspre plexurile mienterice, ce vor controla în această primă fază inițierea de contracții slabe peristaltice ale colonului descendent, sigmoidului și rectului. Undele contractile propagate determină relaxarea sfincterului anal intern, ceea ce facilitează pătrunderea pentru un timp scurt a conținutului fecal în canalul anal.

În condițiile determinate de ambianța și viața socială, individul consimte sau amână actul defecației.

În cazul când acesta poate avea loc, reflexul slab mienteric descris anterior se intensifică, realizând „reflexul de defecație parasimpatic", prin creșterea frecvenței impulsurilor aferente rectale, care ajung pe calea fibrelor parasimpatice ale nervilor pelvici și pe calea nervilor somatici rușinoși interni la centrul sacrat parasimpatic al defecației S_2—S_4. De aici, prin fibre parasimpatice, pleacă impulsurile eferente, care intensifică peristaltismul colonului descendent, sigmoidului și rectului, concomitent cu creșterea gradului de relaxare a sfincterului anal intern (ambele efecte sunt de natură parasimpatică) (fig. 323).

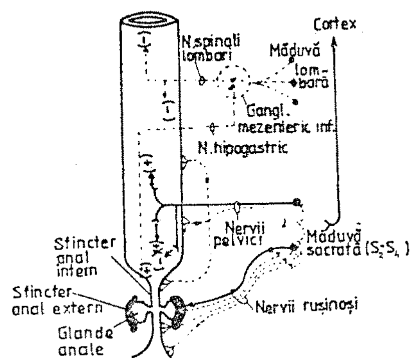


Fig. 323. Inervația colonului terminal și a sfincterului anal.

În același timp, impulsurile aferente transmise la măduvă ajung și la centrul bulbar al defecației (lângă centrul vomei), și, de asemenea, la hipotalamus și cortex, determinând asocierea la reflexul defecației a unor acte favorizatoare parțial conștiente. Astfel, are loc o inspirație profundă, glota se închide, iar diafragmul coboară până la limitele maxime, la care se asociază contracția musculaturii abdominale, toate acestea având ca efect creșterea presiunii intraabdominale. Aceasta facilitează creșterea presiunii intrarectale de la 20 mmHg în condiții normale, la 60—70 mmHg și chiar 100—200 mmHg.

Concomitent, are loc relaxarea musculaturii planșeului pelvin, contracția fibrelor longitudinale rectale și tracțiunea în sus a regiunii perineale, cu scurtarea canalului anal. Sfincterul extern striat se relaxează sub control voluntar, iar mușchii ridicători anali se contractă reflex, determinând ridicarea acestora deasupra bolului fecal, pentru ca, în finalul defecației, comprimarea pereților anali să ducă la eliminarea conținutului fecal.

Dacă din diverse motive defecația nu poate avea loc, acest act poate fi inhibat voluntar prin menținerea sfincterului extern contractat. În același timp, impulsurile de distensie ano-rectală se transmit pe calea simpatică senzitivă a nervilor hipogastrici la un centru inhibitor lombar al defecației din L_2—L_4 (simpatic). De aici se descarcă impulsuri pe calea nervilor hipogastrici (fibre motorii), care determină scăderea peristaltismului colonului descendent și contracția sfincterului anal intern. O parte din materiile fecale vor fi trecute înapoi în rect, în sigmoid și colonul descendent, prin mișcări antiperistaltice.

Inhibarea voluntară a defecației are ca urmare dispariția ei pentru câteva ore.

La om, controlul cortical se exercită începând cu a 15-a — a 20-a lună după naștere, sub influența educației.

Frecvența defecației este variabilă (1—3 ori pe zi), importanța controlului cortical fiind dovedită și de condiționarea reflexului în funcție de diverși factori (timp, orarul meselor).

9.2.4. AERUL DIGESTIV

Tractul digestiv normal conține în jur de 150 ml de gaz (stomacul 50 ml, colonul 100 ml, intestinul subțire nu conține gaze). Aerul din stomac rezultă prin cumularea lui la fiecare deglutiție, la care se adaugă cel conținut în saliva mucoasă și în alimente. O mare parte din aer este eliminată prin eructații. În rare cazuri, prin acumularea în stomac, poate umple tot hipocondrul stâng. Aerul stomacal conține 15—16% oxigen, 5—9% CO_2 și restul azot.

Oxigenul este aproximativ în echilibru cu cel din sângele capilar; cum aerul înghițit conține 21% oxigen, rezultă că o parte este absorbit în stomac. Azotul este absorbit lent, dar nu în totalitate, pentru că lichidul tisular este deja saturat în azot la presiunea ambiantă. Dacă se diminuează cantitatea de azot dizolvat în țesuturi, prin respirarea de către un

subiect a unui amestec de gaze sărac în azot, azotul este rapid absorbit, Anhidrida carbonică difuzează în stomac din sânge şi însoţeşte secreţia acidă a stomacului.

Aerul ce nu a fost eliminat prin eructaţie trece în intestinul subţire, de unde este absorbit rapid sau trece în colon. Aerul din acest segment intestinal conţine 70% N, 6—9% CO_2 şi 10—12% oxigen. Produsele de fermentaţie (hidrogen, metan, hidrogen sulfurat) sunt obişnuit absente în intestinul subţire, dar ele pot constitui 10% din total atunci când are loc o fermentaţie favorizată de obstrucţie intestinală.

Colonul uman conţine 100 ml gaz, ce creşte atunci când presiunea ambiantă diminuează. În compoziţia sa, oxigenul aproape lipseşte, azotul atinge 50%, anhidrida carbonică poate atinge 40%, iar restul este format din gaze de fermentaţie. Presiunea crescută a CO_2 este probabil rezultatul reacţiei bicarbonatului din secreţiile ileale şi colice cu produsele acide de fermentaţie.

9.2.5. FENOMENELE CHIMICE ALE ABSORBŢIEI

Digestia principalelor trofine alimentare, proteine, lipide, glucide, se realizează în cadrul proceselor chimice hidrolitice, asigurate prin participarea a numeroase enzime digestive. Unele din acestea se găsesc în secreţia salivară, în cea gastrică şi a pancreasului exocrin, în timp ce altele sunt conţinute în membrana luminală şi citoplasma celulelor epiteliale ale intestinului subţire. Acţiunea enzimelor digestive este favorizată de o serie de activatori, cum sunt acidul clorhidric din sucul gastric şi bila, produs de secreţia hepatică.

Scindate chimic până la etapa finală de elemente simple (mono- şi dizaharide, acizi graşi, glicerol şi aminoacizi), acestea, împreună cu vitaminele, mineralele şi apa trec apoi prin mucoasa intestinului subţire în cadrul fenomenului de absorbţie şi sunt transportate în circulaţia generală sanguină şi limfatică spre ţesuturi, unde vor fi metabolizate.

9.2.5.1. Digestia şi absorbţia glucidelor

Digestia glucidelor. Alimentele ingerate de om în mod curent conţin monozaharide (glucoză şi fructoză), dizaharide (maltoză, lactoză şi zaharoză) şi mai ales polizaharide de origine animală (glicogen), cu lanţuri bogat ramificate, şi polizaharide de origine vegetală (amidon), cu lanţuri liniare.

Digestia polizaharidelor începe în cazul amidonului în cavitatea bucală. Ptialina, o alfa-amilază salivară, atacă legăturile glicozidice ale amidonului preparat prin coacere sau fierbere, descompunându-l prin faze intermediare la dizaharide (maltoză). Compuşii intermediari prezintă treptat o vâscozitate din ce în ce mai mică şi o tinctorialitate diferită la iod; dacă iniţial amidonul devine albastru în prezenţa iodului iodurat (soluţie Lugol), amilodextrina devine violetă, eritrodextrina roşie, acrodextrina incoloră, aceasta din urmă fiind singura ce prezintă ca ultimă

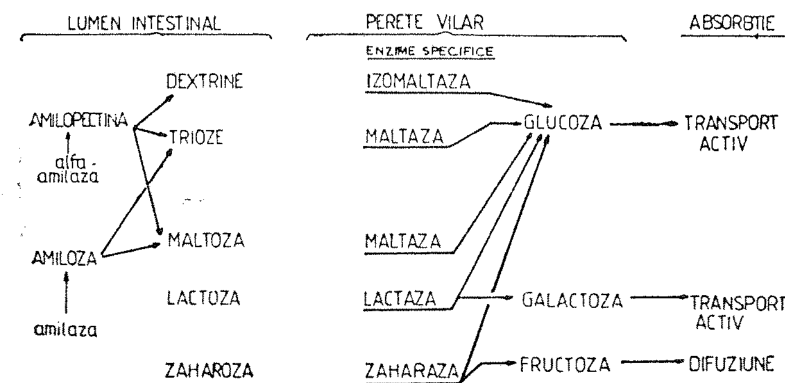


Fig. 324. Digestia şi absorbţia glucidelor.

fază pozitivitatea la reacţia de reducere. Se pare că acţiunea enzimatică cuprinde o sumare de activităţi fizico-chimice, fiecare adusă de o altă enzimă: una lichefiantă, cu rolul de a solubiliza amidonul, una dextrinizantă şi alta zaharifiantă.

Condiţiile ideale ale proprietăţilor catalitice sunt reprezentate în primul rând de pH (între 6,7—6,8 fiind idealul), fapt indicat de oprirea activităţii enzimatice în stomac după amestecul cu sucul gastric (pH 1,3—3,2), la circa 30 de minute de la pătrunderea în stomac.

Mici cantităţi de maltoză sunt scindate de o maltază salivară în două molecule de glucoză, încă de la nivelul cavităţii bucale (gustul dulce al pâinii mestecate mult).

Digestia glucidelor este reluată la nivelul duodenului şi intestinului subţire, unde bogăţia enzimatică a sucurilor de la acest nivel asigură dextrinarea tuturor compuşilor cu lanţuri glicozidice.

Amilaza pancreatică, deşi este tot o alfa-amilază, scindează legăturile glicozidice (amilopectinele), fiind cu mult mai activă decât amilaza salivară, acţiunea ei bazându-se pe o mare mobilitate de dextrinificare şi zaharificare a polizaharidelor.

Legăturile ramificate glicozidice şi chiar cele neramificate, până la opt molecule de monozaharide, sunt hidrolizate sub acţiunea enzimelor de origine intestinală, parte în lumen, parte în pereţii vilari intestinali sau chiar în sânge. Astfel, izomaltazele, patru-cinci la număr, hidrolizează dextrinele în glucoză, lactazele (două la număr) hidrolizează lactoza în galactoză şi glucoză, iar cele două zaharaze hidrolizează zaharoza în glucoză şi fructoză (fig. 324).

Absenţa din urină a maltozei injectate intravenos indică existenţa şi a unei maltaze plasmatice, sugerând posibilitatea ca maltoza, ca dizaharid, să fie direct resorbabilă.

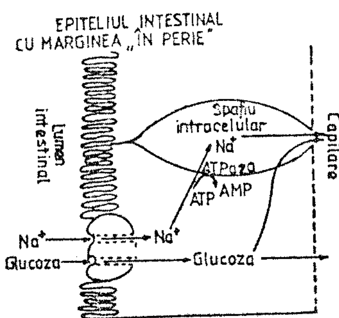


Fig. 325. Transportul glucozei prin epiteliul intestinal.

Tulburările de sinteză a acestor enzime vor duce la alterări ale tranzitului intestinal (accelerarea cu scăderea absorbției digestive a glucidelor).

Celuloza la om nu este atacată enzimatic; excepție face intestinul gros unde, sub acțiunea bacilului celulosal, ea este scindată până la glucoză în cantități mici. Prezența ei nedigerată stimulează peristaltismul.

Absorbția glucidelor. Descompuse în monozaharide, glucidele se absorb. Esențial pentru absorbția glucidelor este faptul că toate hexozele sunt transportate prin epiteliul intestinal înainte de ajungerea chimului în segmentul terminal al ileonului. Transportul maxim al glucozei este de 120 g/h (fig. 325).

Comparându-se viteza de absorbție a glucozei cu cea a fructozei (sub 1/2 din cea a glucozei) și a pentozelor (mult mai mică), se constată că în absorbția glucozei intervine un mecanism activ secundar, consumator de energie, dependent de mecanismele fosforilante și de ionul de Na^+.

În mod normal, concentrația intracelulară în Na^+ a celulelor epiteliului intestinal este scăzută, în timp ce concentrația intraluminală este mai crescută. Na^+ se deplasează din lumenul intestinal în celulă, conform gradientului de concentrație și electric (transport pasiv), în timp ce mișcarea glucozei sau galactozei, care se efectuează simultan cu cea a Na^+, are loc împotriva gradientului de concentrație, prin mecanism activ (transport activ secundar).

Energia necesară traversării peretelui intestinal de către glucoză este dată de forța diferenței de concentrație a Na^+, de o parte și de alta a membranei enterocitare.

Intrarea Na^+ și a glucozei în celula intestinală se face prin folosirea în comun a aceleiași proteine *„carrier"* (cotransportoare de tip „sinport"), care se găsește în marginea „în perie" a celulelor epiteliale. Această proteină nu poate transporta glucoza în absența Na^+, ea fiind prevăzută cu situsuri receptoriale pentru ambele substanțe, transportul neputându-se efectua decât în condițiile ocupării simultane a celor două locuri de fixare.

Creșterea concentrației intracelulare de glucoză determină apoi trecerea acesteia în spațiul extracelular și capilare prin difuziune facilitată la nivelul membranei bazale și laterale a enterocitului, în timp ca Na^+ este expulzat activ cu energie preluată din hidroliza ATP în prezența unei ATPaze, la nivelul acelorași zone membranare.

Un mecanism similar cotransportor se presupune a avea loc și în cazul transportului celor mai mulți aminoacizi (*„carrier-drag"*). Există

și posibilitatea transportului glucozei prin fenomenul de *„solvent-drag"*, mecanism ce antrenează trecerea transmembranară a particulelor solvite odată cu mișcarea moleculară de solvent.

Galactoza se absoarbe la fel ca glucoza, în timp ce fructoza utilizează alte proteine *„carrier"*, independent de Na^+ sau glucoză, transportul realizându-se însă și prin difuziune facilitară. Pentozele sunt absorbite prin difuziune simplă.

După traversarea barierei intestinale, monozaharidele sunt preluate de sângele venei porte și transportate la ficat, unde sunt depuse sub formă de polizaharide (glicogen) în cantitate echivalentă cu aproximativ 150 g glucoză (ca masă metabolică relativ constantă de rezervă a ficatului). Atât depozitarea, cât și întrebuințarea sunt dependente de hormoni (insulină, glucagon, adrenalină), spre deosebire de absorbție, digestie și reabsorbția renală, care se realizează independent de acțiunea hormonilor.

9.2.5.2. Digestia și absorbția proteinelor

Digestia proteinelor. Transformarea catalitică a compușilor proteici începe în stomac, unde o parte din proteinele alimentare sunt scindate în compuși polipeptidici sub acțiunea pepsinei.

Aparținând endopeptidazelor, pepsina provenită din pepsinogen hidrolizează proteine de origine animală sau vegetală la nivelul pozițiilor în care fenilalanina sau tirozina se leagă de un alt aminoacid; după solubilizare și transformare în acidalbumine, proteinele sunt scindate în albumoze și peptone (polipeptidele cu lanț mai scurt). În soluțiile slab acide, pepsinogenul este catalizat la pepsină+inhibitor, compuși ce devin independent activi la un pH inferior lui 5,4; inhibitorul este inactivat rapid sub pH 3,4—4, proces reversibil. Acțiunea enzimatică a pepsinei încetează în mediul bazic intestinal, înlocuită fiind de acțiunea energică a tripsinei, chimotripsinei, carboxipeptidazei, care hidrolizează proteinele până la stadiul de polipeptizi scurți și chiar de dipeptide.

Structura, precum și modul de formare și acțiune a acestor enzime au fost descrise la compoziția sucului pancreatic.

Lanțurile scurte peptidice, rămase nehidrolizate, sunt scindate în continuare de peptidazele intestinale grupate sub numele de erepsină. Ineficace asupra lanțurilor complexe proteice, acest amestec proteazic dedublează polipeptidele scurte.

În final, datorită acțiunii combinate a enzimelor proteolitice, proteinele sunt hidrolizate terminal la aminoacizi.

În afara acestui proces general de hidroliză proteică, atât sucul pancreatic, cât și cel intestinal oferă o gamă complexă de enzime cu acțiune specifică. Leucin aminopeptidaza și protaminaza de origine pancreatică eliberează leucina și, respectiv, arginina din lanțurile polipeptidice catalizate deja de tripsină. O parte din enzimele care scindează acizii nucleici succesiv, în etape, se găsește în sucul pancreatic, în timp ce altă parte este localizată pe suprafața luminală a celulelor mucoasei

intestinale. Astfel, nucleazele pancreatice şi intestinale hidrolizează acizii nucleici desprinşi din nucleoproteine de tripsină, degradându-i în nucleotide. La rândul lor, nucleotidazele continuă degradarea până la nucleozid şi acid fosforic, iar nucleozidazele aduc nucleozidul la pentoze şi baze purinice sau pirimidinice. Faptul că activităţile peptidazice ale celulelor epiteliale intestinale, atât cele din marginea „în perie", cât şi cele intracitoplasmatice sunt crescute după rezecţia parţială a ileonului şi alterate în inaniţie pare să constituie dovada existenţei unei reglări de tip homeostazic a activităţii enzimatice enterocitare.

O categorie specială de proteine o reprezintă cele solvite în soluţii hidrosaline (laptele, sângele etc.). Ingerarea proteinelor solubile este posibilă doar prin transformarea lor în complexe insolubile. În acest sens, pentru lapte, la adult, este importantă mai ales chimotripsina, în timp ce pentru sânge, tripsina. La sugar, unde aceste enzime se găsesc în cantitate mai modestă, pe de o parte, iar, pe de altă parte, cantitatea de lapte este relativ mare faţă de posibilităţile gastrice de înmagazinare, există labfermentul, cheagul sau presura, enzimă cu acţiune coagulantă a laptelui încă din stomac. Cazeinogenul solubil este transformat, prin faze intermediare, în prezenţa ionului de Ca^{2+}, în cazeinat, sub acţiunea catalitică a labfermentului, activ doar la pH acid (4,5—5,5). Coagulul format şi rămas în stomac, floconos, din laptele matern, şi în bloc, din laptele de vacă, cuprinde particule grăsoase, separându-se de lactoser, rapid trecut în intestin. În acest fel, proteinele laptelui sunt catalizate la sugar încă în stomac, oferindu-se, prin îndepărtarea lactoserului, posibilitatea ingestiei unei cantităţi mari de lapte.

La adult, aproximativ 50% din proteinele digerate provin din alimente, 25% din proteinele sucurilor digestive, iar restul de 25% din celule descuamate ale mucoasei.

Absorbţia aminoacizilor şi derivaţilor nucleotidici. După un prânz bogat în proteine, aminoacidemia creşte rapid şi intens în vena portă, ca rezultat al procesului de absorbţie intestinală, ce are loc cu viteză crescută în duoden şi jejun şi mai lent în ileon.

Absorbţia aminoacizilor cunoaşte patru sisteme separate de transport prin epiteliul mucoasei intestinale, şi anume: transportul aminoacizilor neutri, aminoacizilor bazici, transportul prolinei, hidroxiprolinei şi glicinei şi, în sfârşit, transportul aminoacizilor glutamic şi aspartic. Există, de asemenea, un sistem de transport diferit pentru di- şi tripeptide.

Absorbţia aminoacizilor levogiri predomină, căci este cuplată cu transportul de Na^{+} (analog glucozei), fiind facilitată de concentraţiile înalte ale acestui ion la suprafaţa celulelor epiteliale intestinale.

Transportul aminoacizilor dextrogiri, ca şi al celor produşi prin hidroliza intracelulară a di- şi tripeptidelor acumulate în celulele mucoasei intestinale se realizează aparent prin difuziune pasivă în sângele portal. Doar foarte puţine peptide sunt cunoscute ca având capacitatea de a pătrunde ca atare în circulaţia portală, cum sunt cele provenite din gelatină, în structura căreia intră prolina şi hidroxiprolina, sau cele din alimentele ce conţin carnozină şi anserină.

Bazele purinice şi pirimidinice rezultate din hidroliza acizilor nucleici sunt absorbite prin transport activ. Aminoacizii din vena portă sunt reţinuţi îndeosebi de ficat, dar şi de alte ţesuturi, fiind utilizaţi în sintezele proteice. În ultimii ani a fost descrisă ca semnificativă şi calea limfatică a absorbţiei aminoacizilor, cale care, şuntând ficatul, asigură aminoacidemia plasmatică şi, deci, continuă aprovizionarea celulară cu elemente necesare sintezelor structurale (plastice) şi funcţionale. La sugari, absorbţia este mult mai puţin discriminativă, datorită unei puternice pinocitoze la nivelul vilozităţilor, ceea ce permite transportul transmural al anticorpilor oferiţi de mamă prin lapte; acest aspect pare să fie incriminat şi în alergizările posibile la alimentarea proteică timpurie (de exemplu, ouă). Odată cu maturizarea tubului digestiv, pinocitoza mucoasei intestinale diminuează, motiv pentru care creşte toleranţa la alimentaţia proteică. Absorbţia proteinelor antigenice, în particular a proteinelor microbiene şi virale, are loc în celulele criptelor mucoasei intestinale şi în celulele „M", locusuri specializate ce se alătură ţesutului limfoid intestinal (plăcile Payer), în care este trecut acest tip de proteine.

Din cantitatea totală a proteinelor ingerate, numai 2—5% scapă digestiei şi absorbţiei. Aceste proteine, la rândul lor, constituie aproximativ 15% din proteinele ajunse în colon, la care se adaugă cele din plasma extravazată în lumenul intestinal, ca şi cele provenite din celulele descuamate.

Proteinele din intestinul gros sunt descompuse prin putrefacţie bacteriană, iar cele prezente în materiile fecale provin din celulele mucoasei segmentului terminal al colonului, precum şi din bacterii.

9.2.5.3. Digestia şi absorbţia lipidelor

Digestia lipidelor. Acţiunea enzimatică asupra lipidelor începe la nivelul stomacului sub influenţa lipazei gastrice, dar efectul acesteia este minor şi limitat doar la grăsimile emulsionate prin pregătirea alimentului (frişcă, maioneză, lapte).

Lipaza pancreatică, esteraza cea mai activă din tubul digestiv, separă lipidele neutre în acizi graşi şi glicerol, la un pH optim de 7—8, ionii de Ca^{2+} şi Mg^{2+}, alături de cloruri, carbonaţi şi bicarbonaţi de Na^{+} şi K^{+} fiind activatori.

Caracteristica principală a acestei enzime este reprezentată de marea sa putere hidrolitică, exprimată chiar şi asupra trigliceridelor cu lanţ lung, insolubil în apă. Reacţia are loc în etape, detaşând succesiv trei legături lipidice. Enzima hidrolizează legăturile 1 şi 3 ale trigliceridelor relativ uşor, în timp ce acţiunea pe legătura 2 are o rată încetinită. Rezultatul final al reacţiei de hidroliză este reprezentat de starea de echilibru dintre 80% acizi graşi liberi, 10% fixaţi în di- şi monogliceride, şi 10% rămaşi neatacaţi în trigliceride. Asupra compuşilor fosfolipidici şi steranici acţionează enzime specifice, de tipul lecitinazei, care

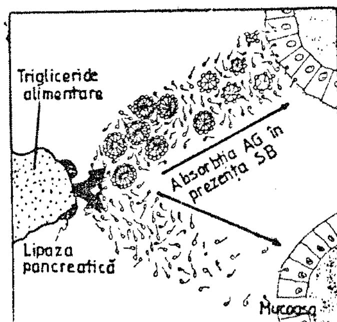


Fig. 326. Digestia și absorbția lipidelor.

descompune fosfoaminolipidele în acizi grași și glicerofosfat chimic hidrolizat.

Emulsionarea lipidelor în intestinul subțire (proces fizic de scădere a tensiunii superficiale a acestora) apare prin acțiunea de detergent a sărurilor biliare, lecitinei și monogliceridelor.

Sărurile biliare singure sunt agenți slab emulsionanți, dar în prezența fosfolipidelor și a monogliceridelor se formează micelii. Acestea sunt agregate sferice de 3—10 µm diametru, ce asigură: solubilitatea gliceridelor, suprafață imensă oferită enzimelor hidrolizante prin sumarea suprafeței particulelor și transportul prin celulele mucoasei. Lipidele conținute în micelii sunt reprezentate, în general, de acizi grași, monogliceride și colesterol.

Cea mai mare parte a colesterolului alimentar se găsește sub formă esterificată. Asupra acestuia acționează colesterol esteraza pancreatică, eliberând colesterolul liber și acidul gras. Miceliile se deplasează în sensul gradientului de concentrație prin stratul de apă staționar din imediata apropiere a marginii „în perie" a celulelor mucoase (fig. 326).

Aici, lipidele se desprind de micelii și realizează o soluție apoasă saturată cu lipide, în contact intim cu epiteliul absorbant intestinal, prin care se asigură etapa următoare, cea de transport prin celulele mucoasei. Acțiunea emulsionantă a sărurilor biliare (SB) se realizează nu numai prin reducerea tensiunii superficiale a picăturilor de lipide, ci și prin încărcătura lor electronegativă ce favorizează pătrunderea taurocolatului și glicocolatului în acizi grași (AG), înlesnind absorbția acestora (schimbarea sarcinii electrice crește solubilitatea lor, grăbind trecerea prin mucoasa intestinală).

Spre deosebire de mucoasa ileală, rata captării sărurilor biliare prin mucoasa jejunală este scăzută, acestea difuzând înapoi spre lumenul intestinal unde refac noi micelii.

Alterări ale secreției exocrine pancreatice, ca și scăderea pH-ului duodenal duc la steatoree (eliminare în materiile fecale de lipide neprelucrate chimic) prin insuficiența sau, respectiv, inhibarea lipazei pancreatice.

Absorbția lipidelor. Din grăsimile ingerate la un prânz moderat lipidic, 95% se absorb, iar 5% se elimină prin fecale, nedigerate; această cantitate mică eliminată este sporită cu lipidele din celulele descuamate și de lipidele din bacterii. Absorbția lipidelor are loc în cea mai mare parte în segmentul jejunal, dar o cantitate apreciabilă se poate absorbi și în ileon.

Monogliceridele, acizii grași și colesterolul din micelii intră în celulele mucoasei intestinale prin transport pasiv. Pătrunse în celula vilozității intestinale, monogliceridele sunt descompuse în acizi grași și glicerol.

Acizii grași sosiți ca atare din lumenul intestinal sau cei rezultați din scindarea intracelulară a monogliceridelor vor fi trecuți în circulația generală în mod diferit, funcție de lungimea lanțului de atomi de carbon ce intră în compunerea acestora. Astfel, acizii grași cu până la 12 atomi de carbon vor fi transportați rapid spre sângele portal sub formă liberă, cale pe care vor ajunge în continuare la ficat, unde vor fi metabolizați. Acizii grași cu mai mult de 12 atomi de carbon sunt întrebuințați la resinteza intracelulară de trigliceride, în care caz sunt reesterificați în reticulul endoplasmatic și transportați pe cale limfatică. Majoritatea grăsimilor din alimentație conțin acizi grași cu 16—18 atomi de carbon, ceea ce are ca urmare predominarea absorbției de lipide pe cale limfatică. Monogliceridele și digliceridele scăpate hidrolizei intraluminale sau intracitoplasmatice vor fi utilizate la sinteza intracelulară de lipide. O mică parte din trigliceridele ce se află în lumenul intestinal poate trece în interiorul celulelor mucoasei intestinale chiar sub această formă, prin mecanismul de pinocitoză.

Transportul intracelular al lipidelor. Trecerea grăsimilor și intensa activitate intracelulară postprandială sunt reprezentate printr-o serie de aspecte microscopice caracteristice ce au loc în epiteliul intestinal.

Astfel, pe măsura absorbției, celulele apicale ale vârfurilor vilozităților conțin mai multă grăsime decât restul celulelor, grăsimi ce rămân un timp localizate în zona supranucleară. Într-o fază ulterioară, mici particule distincte de grăsime apar în reticulul endoplasmatic, iar microzomii care provin din reticul conțin enzime ce resintetizează trigliceridele, astfel că picăturile de grăsime depozitate în reticul sunt probabil lipide nou sintetizate de către acestea.

În plus, în citoplasmă se găsesc particule neregulate de grăsime (provenite probabil din reticulul endoplasmatic), ce sunt înconjurate de un înveliș membranos care conține fosfolipide. Aceste picături de grăsime se detașează și se reunesc sub membrana bazală a epiteliului.

Sinteza intracelulară de lipide. Așa după cum s-a arătat anterior, acizii grași cu lanț lung, mono- și digliceridele nehidrolizate sunt resintetizate în trigliceride și fosfolipide înainte de a părăsi celulele enterocitare pentru a pătrunde în limfă. Odată absorbite în enterocit, monogliceridele, scăpate acțiunii hidrolitice intestinale, sunt parțial scindate în acizi grași liberi și glicerol. Lipaza intracelulară ce operează această hidroliză acționează și asupra digliceridelor.

Procesul de resintetizare începe odată cu ajungerea acizilor grași la nivelul reticulului endoplasmatic neted, unde sunt activați prin cuplarea cu coenzima A. Cuplarea necesită consum de energie preluată din ATP, reacție catalizată de o kinază în prezența ionului de magneziu. Se formează complexul acid gras-CoA (AG-CoA). Acesta reacționează cu glicerolul (*via* alfa-glicerofosfat), provenit din metabolismul intermediar al

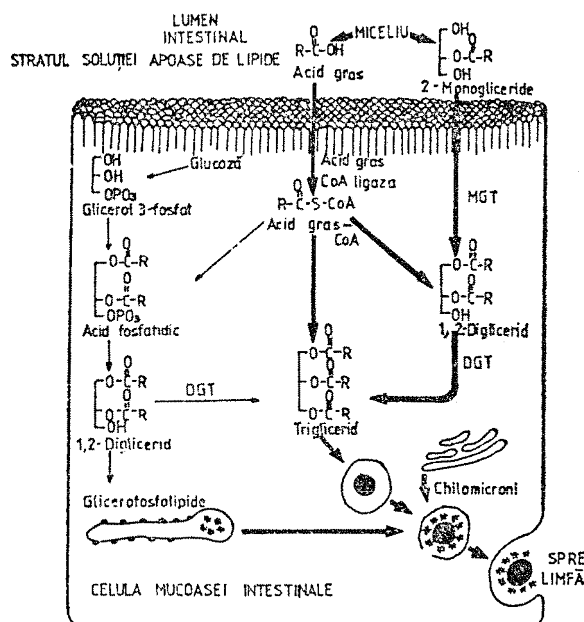


Fig. 327. Absorbția și sinteza de lipide la nivelul celulelor mucoasei intestinului subțire. MGT, monoglicerid acetiltransferaza. DGT, diacilglicerol transferaza.

glucozei celulei intestinale, formând un monoglicerid. De altfel, în perioadele alimentare, când există o disponibilitate de glucoză, rata sintezei de trigliceride crește.

Glicerina rezultată din hidroliza lipidelor este puțin utilizată în acest proces. Ea poate participa în reacție cu condiția fosforilării prealabile în prezența glicerokinazei, enzimă de care mucoasa intestinală dispune în cantități mici. Glicerolul nefosforilat este transportat rapid prin circulația portală la ficat, unde participarea sa la procesul de sinteză a lipidelor este importantă. O altă parte din glicerolul eliberat prin hidroliza trigiceridelor în cavitatea intestinală este oxidată de către CO_2 în celulele mucoasei sau va fi transformată în glicogen.

Monogliceridul sintetizat în celula mucoasei intestinale reacționează cu mono- sau digliceridele intracitoplasmatice, rezultând trigliceride (fig. 327).

Acetil CoA poate, de asemenea, reacționa cu alfa-glicerofosfatul pentru a forma acidul lizofosfatidic, care, la rândul său, se poate combina cu citidina pentru a deveni fosfolipid sau poate pierde fosfatul și deveni un diglicerid. Picăturile de trigliceride nou-formate sunt trecute apoi în reticulul endoplasmatic rugos și aparatul Golgi, unde sunt învelite cu beta-lipoproteine, colesterol și fosfolipide, realizând particule numite chilomicroni, cu un diametru de 0,1—0,5 μm.

Chilomicronii astfel formați vor fi eliminați prin exocitoză la nivelul zonei laterale și bazale a celulelor, în spațiile interstițiale și, de aici, în vasele limfatice. Sărurile biliare conjugate (taurocolatul și glicocolatul) stimulează esterificarea intracelulară a acizilor grași.

În cursul absorbției grăsimilor, fosfolipidele din mucoasa intestinală traversează activ ciclul lor metabolic de sinteză, astfel încât concentrația acestora rămâne constantă, în pofida consumului intens din procesul de formare a chilomicronilor.

După ingestia de ^{32}P simultan cu un triglicerid, activitatea specifică a fosfolipidelor din mucoasă crește rapid. Maximum de concentrație a ^{32}P în fosfolipide este atins la patru ore după ingestie, dar diferiții acizi grași sunt încorporați în fosfolipide și trigliceride în proporții diferite. Acidul stearic pătrunde în fosfolipide mai rapid decât acizii palmitic și miristic.

Nu este necesar ca acizii să fie încorporați în fosfolipide ca o etapă intermediară a absorbției.

Sinteza intracelulară de fosfolipide face parte din procesele prin care picăturile de grăsime se înconjură de înveliș.

Absorbția colesterolului. Colesterolul, mai ales cel de origine animală, se absoarbe în prezența bilei, acizilor grași și a sucului pancreatic, în cantitate mare; forma de absorbție este de chilomicroni, pe cale limfatică. Absorbția colesterolului diminuează mult la o alimentație cu grăsimi vegetale (ulei de soia), pe baza competitivității sale cu transportul acizilor grași nesaturați.

Colesterolul este absorbit de subiectul uman adult cu un debit de aproximativ 10 ml/kg/24 de ore. La o ingestie de 10—20 de ouă, absorbția de colesterol se dublează.

Studii cu trasor radioactiv ^{14}C au arătat că limita superioară a concentrației colesterolului în circulația limfatică, în caz de ingerare a unei mari cantități din acesta, apare la om la nouă ore după ingestie, în timp ce *pic*-ul de absorbție a grăsimilor în enterocit este pus în evidență cu trei ore mai devreme (absorbție rapidă cu eliminare lentă în limfă).

Colesterolul din cavitatea intestinală provine din două surse, în afara celei alimentare: secreția biliară, ce aduce la un subiect adult 1—2 g/zi, și colesterolul prezent în celulele mucoase intestinale descuamate (în jur de 0,25—0,40 g/zi).

Colesterolul din intestin este amestecat cu săruri biliare, grăsimi și colesterol esterază prezentă în sucul pancreatic. Cea mai mare parte din colesterolul esterificat este hidrolizată înainte de a fi încorporată în micelii.

Capacitatea diferită a sterolilor de a forma micelii explică probabil selectivitatea de absorbție a lor; de exemplu, ergosterolul, care este slab absorbit, nu formează micelii la fel de rapid cum face colesterolul. În absența bilei nu se produce absorbția de colesterol. Absorbția simultană de grăsimi exogene nu este neapărat necesară pentru absorbția colesterolului.

Astfel, colesterolul ingerat într-un regim alimentar fără grăsimi poate fi absorbit, probabil, pentru că grăsimile endogene, ce sunt suficiente pentru formarea miceliilor, se găsesc permanent prezente în conținutul intestinal.

Așa cum s-a arătat, mare parte sau chiar totalitatea colesterolului esterificat este hidrolizată de colesterol esteraza pancreatică înainte de a fi absorbită. Cu cât esterii colesterolului ingerat sunt hidrolizați mai rapid de către esterază, cu atât ei sunt absorbiți mai rapid.

Esterii de colesterol complet rezistenți la hidroliză sunt absorbiți.

Odată absorbit în celulele mucoase ale duodenului și jejunului superior, colesterolul se amestecă cu fondul comun de colesterol al mucoasei acestora.

Cu ^{14}C s-a constatat că el rămâne decelabil în fondul comun de colesterol al mucoasei timp de 48—72 de ore, iar declinul activității specifice a fondului comun de colesterol la șobolanul nemâncat arată un ciclu metabolic cu durata de 24 de ore. La subiectul *à jeun*, ciclul metabolic rezultă din transferul neîntrerupt de colesterol intracelular în limfă, din înlocuirea sa continuă prin neosinteză în celulele mucoase și prin absorbția colesterolului din bilă. În fiecare zi, 1—3 g de colesterol de toate proveniențele sunt conduse din tractul intestinal în limfă, iar colesterolul ingerat este diluat în colesterolul circulant.

Cu cât există o fracție mai importantă de colesterol liber, cu atât procesul de esterificare în celule se intensifică, astfel că o cantitate egală sau de 2/3 din colesterolul chilomicronilor limfei este esterificată de acizii grași intracelulari. Absorbția unor steroli ingerați este dependentă de structura lor: cu cât este mai lipoidică, absorbția este mai mare, sau cu cât cantitatea absorbită este mai polarizată și hidrosolubilă, cu atât absorbția este mai redusă. Administrarea de steroli blochează absorbția de colesterol, astfel că în reziduul fecal cantitatea de colesterol eliminat crește, iar cantitatea de colesterol biliar scade.

9.2.5.4. Absorbția vitaminelor

Vitaminele hidrosolubile se absorb ușor, probabil prin pinocitoză, în partea superioară a intestinului subțire, cu excepția vitaminei B_{12}, care se absoarbe preponderent în ileon împreună cu factorul intrinsec. La rândul lor, vitaminele liposolubile sunt dependente de absorbția lipidelor și presupun funcția intactă a pancreasului și bilei.

Carotenul și vitamina K, care sunt liposolubile, pot fi absorbite numai când există bilă în intestin. Absorbția lor, ca și a vitaminei E, este facilitată de absorbția simultană de mici cantități de grăsime, probabil pentru că aceste vitamine sunt dizolvate în micelii.

Vitamina A se absoarbe în lipsa bilei. Absorbția vitaminei D este favorizată de grăsime. Derivații sterolici, testosteronul, cortizonul, acetatul de cortizon și corticosterolul nu sunt transportați în limfă după absorbție, ci pătrund în circulație pe calea sângelui portal.

9.2.5.5. Absorbția apei și a electroliților

În intestin este prezentă zilnic o cantitate de aproximativ 2 000 ml de lichid provenit din ingestie, la care se adaugă 7 000 ml reprezentați de secrețiile mucoasei tractului gastro-intestinal și ale glandelor anexe. Cea mai mare parte a acestei cantități (90%) este absorbită, cu excepția a 200 ml eliminați prin materiile fecale (tabelul XXX).

TABELUL XXX

Turnover-ul zilnic al apei în tractul gastro-intestinal (ml)

Ingestie	*2 000*
Secreții digestive	7 000
— glande salivare — stomac — bilă — pancreas — intestin	1 500 2 500 500 1 500 1 000
Total intrare	9 000
Absorbție	8 800
— jejun — ileon — colon Eliminare materii fecale	5 500 2 000 1 300 200

Apa traversează pasiv în ambele direcții mucoasa intestinelor subțire și gros în funcție de gradientul osmotic.

Na^+ este transportat pasiv și prin difuziune, înăuntrul sau în afara celulei, în funcție de gradientul de concentrație, dar și activ, în lumenul intestinal, prin pompa ce pare a fi localizată pe pereții laterali și bazali ai celulelor. S-a mai constatat trecerea acestui ion și prin mecanismul *„solvent-drag"*.

Transportul Na^+ intestinal este cuplat cu cel al glucozei, prezența acesteia favorizând resorbția Na^+ și invers, ceea ce constituie baza fiziologică a tratamentului cu soluții de NaCl și glucoză în pierderile de apă și sodiu. Osmolaritatea conținutului duodenal poate fi hipertonică sau hipotonică, depinzând de alimentele ingerate, dar, în jejun, osmolaritatea chilului intestinal, indiferent de alimentație, este adusă la nivel plasmatic. În felul acesta, absorbția elementelor obligă și apa să treacă spre interstițiu, conservând osmolaritatea intraluminală.

K^+ se secretă în cea mai mare parte prin difuziune. Mişcarea netă a K^+ este proporţională cu gradientul electric dintre sânge şi lumenul intestinal. În jejun, diferenţa de potenţial pentru K^+ este de 5 mV (lumenul este negativ faţă de sânge), în ileon de 25 mV şi în colon de 50 mV.

Ca urmare, K^+ va fi din ce în ce mai puternic atras spre segmentele digestive în ordinea enumerată, astfel încât concentrarea sa pe baza difuziunii simple şi singulare va fi de 6 mEq/l în jejun, aproximativ 13 mEq/l în ileon şi 30 mEq/l în colon. Această distribuţie explică de ce scăderea lichidului ileal şi a celui colonic în diareele cronice poate duce la hipokaliemie.

Cl^- şi HCO_3^- : în ileon şi colon Cl^- este resorbit activ în raport de 1 : 1 la schimb cu HCO_3^-, care tinde să crească alcalinitatea conţinutului intestinal.

9.2.5.6. Absorbţia mineralelor

În mod obişnuit, între 30 şi 80% din *calciul* alimentar solubil (ionic) este absorbit în funcţie nu de concentraţia sa în lumen, ci de nevoile momentane ale organismului. Transportul activ al calciului în afara lumenului intestinal are loc în segmentul superior al intestinului subţire, unde poate fi absorbit şi prin difuziune pasivă.

În favoarea absorbţiei intervine energic 1,25-dihidroxicolecalciferolul (metabolit al vitaminei D), care induce sinteza proteinei ce leagă calciul în celulele mucoasei.

Rata producerii acestui metabolit este crescută când calciul plasmatic este scăzut şi redusă când calciul este crescut.

În acest mod, absorbţia Ca este ajustată la necesităţile organismului. Transportul Ca este favorizat şi de alte substanţe (lactoza, proteine) şi inhibat de fosfaţi şi oxalaţi din cauză că aceşti ioni formează săruri insolubile cu Ca.

Absorbţia magneziului este şi ea dependentă de prezenţa proteinelor.

Absorbţia fierului: din cantitatea totală de Fe ingerat se absorb 3—5%. Fe alimentar se găseşte sub formă trivalentă, iar pentru a fi absorbit el este redus în stomac (în prezenţa HCl) în Fe bivalent. Acidul ascorbic şi alte substanţe reductoare facilitează această conversie. Alt factor modulator este acidul fitic din cereale, care frânează absorbţia Fe, întrucât formează compuşi insolubili cu acesta (fitaţi), la fel fosfaţii şi oxalaţii. Sucul pancreatic inhibă, de asemenea, absorbţia fierului.

Fe se absoarbe activ îndeosebi în segmentele duodenal şi jejunal ale intestinului (fig. 328). Cea mai mare parte din Fe se transformă prin legarea în celulele intestinale de o proteină, apoferitină, formându-se cuplul numit feritină, prezentă în toate ţesuturile. Molecula de feritină poate conţine 4 000 de atomi de Fe şi reprezintă forma principală de depozit al Fe în ţesuturi, alături de hemosiderină, o proteină granulară complexă. În plasmă, Fe se află şi sub formă legată de beta$_1$-globulină, numită transferină sau siderofilină.

În organism Fe se găseşte în cantitate de 70% în hemoglobină, 3% în mioglobină şi restul în feritină, acesta din urmă în echilibru cu Fe plasmatic.

Pierderile de Fe din organism se datoresc eliminării Fe odată cu descuamarea celulelor epiteliale intestinale la sfârşitul ciclului lor de viaţă şi trecerii acestuia în materiile fecale.

În încărcarea cu Fe, depozitarea acestuia creşte şi absorbţia scade, mucoasa având capacitatea de a se proteja faţă de ingestia crescută de Fe prin scăderea transportului.

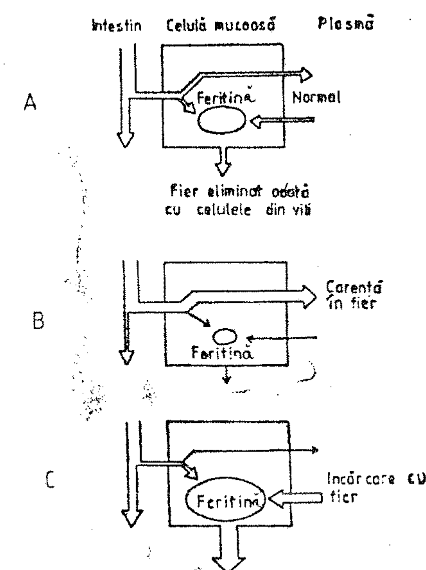


Fig. 328. A: Controlul absorbţiei fierului în celulele mucoasei intestinale. Grosimea săgeţilor este proporţională cu conţinutul în fier al fiecărei căi parcurse. Diametrul ovalului este funcţie de cantitatea de feritină depozitată. *B:* Depozitul de feritină scade în carenţa de fier, în timp ce cantitatea absorbită în sânge creşte. *C:* Cantitatea de feritină în celulele mucoasei intestinale este crescută în încărcarea cu fier, ceea ce determină absorbţia scăzută a fierului.

9.2.5.7. Absorbţia sărurilor biliare

În porţiunea superioară a intestinului subţire, sărurile biliare nu sunt absorbite, ele fiind necesare digestiei şi absorbţiei grăsimilor în părţile superioară şi mijlocie ale intestinului. În schimb, ele vor fi absorbite în ileonul distal înainte de trecerea chimului în colon.

Absorbţia sărurilor biliare se face prin mecanisme active şi este mediată de transportori.

După absorbţie, sărurile biliare sunt resecretate în bilă de către ficat şi returnate în duoden (circuitul entero-hepato-enteric). Ocazional, o parte din sărurile biliare neabsorbite este evacuată în colon, unde poate determina stări diareice datorită efectului iritant pe care acestea îl au asupra mucoasei (efect de detergent).

9.2.5.8. Absorbţia şi excreţia prin colon

Colonul primeşte în fiecare zi 400—500 ml de chim din ileon. Lichidul recoltat prin ileostomie este aproximativ izotonic şi conţine apă, Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-, Ca^{2+}. Ionul bicarbonic determină pH-ul alcalin al lichidului din intestinul gros.

Colonul absoarbe un volum net de apă de 300—400 ml/24 de ore, o cantitate cu mult mai puţin importantă decât cea transportată de către

intestinul subțire (8 000 ml/zi), iar prin materiile fecale se elimină 200 ml apă/zi.

Capacitatea maximă de absorbție a colonului este de 2 450 ml în 24 de ore.

Osmolaritatea lichidului rămâne neschimbată la trecerea prin colon, dar există o absorbție activă de Na^+, având un debit de 0,28 mEq/min, și o absorbție de clor, având un debit de 0,39 mEq/min. Mucoasa secretă în schimb K^+, cu un debit de 0,031 mEq/min, și bicarbonat, cu un debit de 0,18 mEq/min.

Se constată că toate fluxurile sunt mai importante în partea stângă decât în partea dreaptă a colonului. O cantitate de apă egală cu 0,3% din apa totală corporală este conținută în colon în fiecare moment, iar pierderile cotidiene uzuale de 5—10 mEq de sodiu și de 6—20 mEq de potasiu sunt neglijabile în bilanțul de săruri ale organismului.

Capacitatea absorbtivă a colonului este folosită pentru administrarea unor medicamente, îndeosebi la copii; sunt astfel absorbite rapid anestezicele, sedativele, tranchilizantele și steroizii.

Aldosteronul și sodiul fecal. Excreția fecală de sodiu la omul normal poate fi cercetată experimental prin creșterea volumului extracelular cu ajutorul perfuziei intravenoase a unei soluții izotonice de NaCl. Se constată că secreția de aldosteron din suprarenale diminuează, iar excreția fecală de Na crește. Un efect invers apare după depleția de sodiu: secreția de aldosteron crește, iar sodiul fecal diminuează.

La om, contribuția colonului la bilanțul energetic general prin absorbția substanțelor nutritive este slabă (absorbția glucozei și aminoacizilor este discutabilă). Se menționează, în schimb, că nutrimentele sintetizate de flora colonului sunt absorbite (riboflavina, acidul nicotinic, biotina, acidul folic). Aceasta face ca timpul de protrombină la nou-născuți să fie adesea alungit în primele zile de viață, când flora intestinală normală care aduce mai târziu vitamina K nu este încă funcțională.

9.2.5.9. Alte căi de absorbție ale organismului

La nivelul tubului digestiv există și alte regiuni, în afara intestinului subțire, unde capacitatea de absorbție este maximă și care prezintă proprietăți absorbtive, dar de mică intensitate.

Astfel, prin mucoasa cavității bucale pot pătrunde o serie de substanțe medicamentoase, ca, de exemplu: nitroglicerina, constituind chiar calea de elecție în administrarea terapeutică, sau substanțe toxice (săruri ale acidului cianhidric).

La nivelul stomacului, celulele mucoasei gastrice au o structură necorespunzătoare funcției de absorbție, totuși trec apa, unii electroliți, unele substanțe liposolubile. Trecerea apei se face în ambele direcții, fenomen care la acest etaj digestiv nu se realizează pe bază de gradienți osmotici, dovadă fiind faptul că soluțiile hiper- și hipotonice se evacuează din stomac înainte de izotonizare.

Prin mucoasa gastrică difuzează mai ușor soluțiile liposolubile. Un exemplu caracteristic în această privință îl constituie etanolul, a cărui

absorbție este direct proporțională cu concentrația. Se absorb, de asemenea, acizii și bazele organice, sub formă neionizată și liposolubilă, de exemplu, acizii: acetilsalicilic, acetic, propionic, butiric.

Unele medicamente trec prin mucoasa stomacului mai rapid (de exemplu, cofeina) sau mai lent (de exemplu, barbitalul), în funcție de solubilitatea în lipide.

În căile biliare este prezentă absorbția apei și parțial a pigmenților și sărurilor biliare, iar prin mucoasa rectală se face trecerea unor substanțe medicamentoase administrate sub formă de clisme sau supozitoare.

Într-un sens mai larg, absorbția se realizează și pe căi nedigestive. Astfel, sunt cunoscute: absorbția peritoneală (experimental, anestezice), prin mucoasa conjunctivală (medicamente ca: atropina, adrenalina, pilocarpina), prin căile respiratorii (aerosoli), prin mucoasa vaginală (medicamente sub formă de ovule), absorbția cutanată [pătrunderea de substanțe volatile (de exemplu, salicilatul de Na) sau substanțe solvite în grăsimi (de exemplu, unguente mercuriale), precum și prin căile subcutanată și intramusculară.

10. METABOLISMUL INTERMEDIAR ȘI ENERGETIC

Majoritatea alimentelor ingerate, prelucrate și degradate la nivel gastro-intestinal până la stadiul de nutrimente asimilabile, este absorbită și transportată pe cale sanguină la nivelul țesuturilor și organelor, pentru a asigura substratul energetic al diverselor manifestări vitale.

Înainte de a ajunge la țesuturile beneficiare, acestea suferă importante transformări la nivelul ficatului.

10.1. FUNCȚIILE METABOLICE ALE FICATULUI

În afara funcțiilor sale de rezervor sanguin și de organ secretor de bilă necesară digestiei intestinale, ficatul deține un rol determinant în realizarea proceselor metabolice de sinteză, degradare sau stocare a substanțelor organice și anorganice absorbite de la nivelul intestinal. El reține, metabolizează sau sintetizează numeroase substanțe utile reacțiilor biochimice locale și generale, transferând substrate și energie de la un sistem metabolic la altul, pentru a asigura normalitatea unor constante ale mediului intern și adaptarea acestora la necesitățile variabile ale organismului. Îndeplinind rolul unui veritabil laborator central, ficatul intervine atât în metabolismul hidrocarbonatelor, lipidelor și proteinelor, cât și în neutralizarea substanțelor toxice de origine endogenă sau exogenă.

Metabolismul hidrocarbonatelor este influențat pe mai multe căi la nivel hepatic, începând cu depunerea glicogenului și conversia galactozei și fructozei în glucoză și sfârșind cu gluconeogeneza și formarea diverșilor compuși de metabolism intermediar. Ficatul este deosebit de important pentru menținerea concentrației normale a glucozei sanguine. Depunerea glucozei sub formă de glicogen în ficat asigură atât îndepărtarea excesului de glucoză din sânge, cât și restabilirea echilibrului glicemic când concentrația acesteia scade sub valorile normale. Ficatul îndeplinește astfel rolul unui adevărat sistem tampon al echilibrului glicemic. Gluconeogeneza hepatică este, de asemenea, implicată în menținerea concentrației normale a glucozei din sânge. Ea devine eficientă numai când conținutul în glucoză al sângelui începe să coboare sub valorile normale. În aceste cazuri, o parte din aminoacizii circulanți se convertește în glucoză, în vederea restabilirii echilibrului glicemic.

Metabolismul lipidelor deși are loc în aproape toate celulele corpului uman, unele aspecte particulare apar mai ales în ficat. Specifice funcțiilor hepatice sunt ritmul foarte ridicat al beta-oxidării acizilor grași

şi sinteza unor mari cantităţi de colesterol, fosfolipide şi lipoproteine, precum şi conversia hidrocarbonatelor şi proteinelor în grăsimi.

Pentru a elibera energie, grăsimile neutre sunt mai întâi scindate în glicerol şi acizi graşi, care, la rândul lor, vor fi transformaţi prin beta-oxidare în acid acetoacetic şi acetil coenzima A. Aceasta intră în ciclul acizilor tricarboxilici, eliberând mari cantităţi de energie. Beta-oxidarea este deosebit de intensă şi rapidă în ficat. La rândul său, colesterolul sintetizat la nivel hepatic este convertit în proporţie de 80% în săruri biliare şi secretat în bilă. Fosfolipidele sunt, de asemenea, sintetizate în ficat şi transportate de către lipoproteine pe cale sanguină, ca şi restul de colesterol, la diversele ţesuturi şi organe. Atât fosfolipidele, cât şi colesterolul sunt utilizate la nivelul celular, intrând în structura membranelor, organitelor şi substanţelor chimice care asigură funcţiile celulare. Grăsimile sintetizate la nivel hepatic din hidrocarbonate sunt preluate şi transportate pentru a fi depozitate în ţesutul adipos, în vederea utilizării lor ulterioare.

Metabolismul proteinelor este şi mai dependent de participarea ficatului decât cel al hidrocarbonatelor şi lipidelor. Dacă unele procese de metabolizare a glucidelor şi lipidelor la nivel hepatic pot lipsi, supravieţuirea nu este posibilă fără participarea ficatului la asigurarea metabolismului proteic. Principalele funcţii ale ficatului în metabolizarea proteinelor sunt: dezaminarea aminoacizilor, transformarea amoniacului în uree, sinteza proteinelor plasmatice şi interconversiunea dintre anumiţi aminoacizi şi alţi produşi de metabolism intermediar.

Dezaminarea aminoacizilor este necesară înainte ca aceştia să fie folosiţi în scop energetic sau convertiţi în hidrocarbonate şi lipide. Pe de altă parte, ficatul îndepărtează amoniacul toxic din umorile organismului. Insuficienţa funcţiei ureogene a ficatului determină fenomenele de intoxicaţie nervoasă progresivă caracteristice comei hepatice. Pe de altă parte, toate proteinele plasmatice, cu excepţia unei mici părţi de gamma-globuline, sunt sintetizate la nivelul celulelor hepatice. Aproximativ 90% din proteinele existente în plasmă sunt de origine hepatică. Excepţie fac doar anticorpii formaţi la nivelul ţesutului limfatic. Cantitatea de proteine plasmatice sintetizată zilnic de celulele hepatice variază între 15 şi 50 g. Pierderile mari de proteine sunt urmate de mitoza rapidă a celulelor hepatice şi de intensificarea sintezei proteice, în vederea restabilirii concentraţiei plasmatice normale. Ficatul posedă o mare capacitate de a sintetiza aminoacizii neesenţiali din cetoacizi prin transaminare şi, invers, pentru a asigura formarea de glucide din proteine.

Dintre celelalte funcţii hepatice cu consecinţe metabolice şi funcţionale generale, fac parte depozitarea vitaminelor A, D şi B_{12}, stocarea fierului sub formă combinată cu apoferitină hepatică, sinteza principalilor factori de coagulare a sângelui, precum şi inactivarea sau excreţia pe cale biliară a unor hormoni, droguri şi substanţe toxice. Rolul ficatului în sinteza pigmenţilor şi sărurilor biliare a fost prezentat la capitolul de fiziologie a digestiei intestinale.

10.2. REACŢII ENERGOGENE CELULARE

La baza tuturor formelor de activitate a materiei vii stau procese metabolice de transformare şi degradare a principiilor alimentare (glucide, lipide, proteine), în vederea eliberării energiei lor potenţiale şi utilizării în scop energetic, plastic sau funcţional. Ajunse la nivel celular sub formă de monozaharide (glucoză, fructoză şi galactoză), acizi graşi şi aminoacizi, acestea sunt oxidate în prezenţa oxigenului, eliberând mari cantităţi de energie liberă şi stocată în legăturile macroergice ale ATP. Acesta este un nucleotid compus din adenină, riboză şi trei radicali fosfat. Ultimii doi radicali sunt uniţi cu restul moleculei prin legături fosfat înalt energetice (fig. 329).

Fiecare din aceste legături conţine aproximativ 7 300—8 000 de calorii/mol de ATP în condiţii standard şi 12 000 de calorii în condiţii fiziologice, ceea ce reprezintă mult mai mult decât energia stocată în orice alt compus organic. Cum legăturile fosfat înalt energetice ale ATP sunt foarte labile, scindarea lor în ADP şi acid fosforic se realizează instantaneu, ori de câte ori nevoile energetice celulare o impun. ADP rezultat se recombină ulterior cu acidul fosforic, în prezenţa energiei nou-formate în celulă, pentru a reface ATP şi relua ciclul reacţiilor energogene celulare. Pentru acest motiv, ATP a fost denumit „moneda energetică curentă" a celulei, capabilă de scindare şi refacere continuă, cu rol de principal carburant celular. Când combustia principiilor alimentare are loc în afara organismului, în prezenţa oxigenului pur, energia potenţială a acestora se eliberează numai sub formă de energie calorică. În condiţiile organismelor vii, reacţiile oxidative celulare se produc la nivelul mitocondrial sub influenţa unor enzime specifice, dând naştere la mari cantităţi de ATP şi căldură. Energia calorică liberă rezultată din degradarea principiilor alimentare sau scindarea ATP se exprimă în calorii pe mol şi grame de substanţă. De exemplu, unitatea de energie eliberată în urma oxidării unui mol de glucoză (180 g glucoză) este de 686 de calorii. Transferul energiei din substanţele alimentare în ATP se realizează prin reacţii cuplate de oxido-reducere şi fosforilare oxidativă cu randament de 30—40%, restul de 50—60% din energie transformându-se în căldură. Aşadar, numai o fracţie din energia chimică potenţială a nutrimentelor se depune în legăturile fosfatice ale ATP.

Prezenţa oxigenului creşte considerabil randamentul reacţiilor oxido-reductoare formatoare de ATP. Ca principal depozitar intracelular de energie, ATP se formează în cantităţi mici (sub 65%) sub influenţa enzimelor glicolitice din citoplasmă, fără participarea oxigenului. Cea mai mare parte se sin-

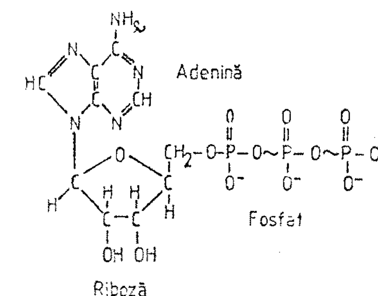


Fig. 329. Structura chimică a ATP.

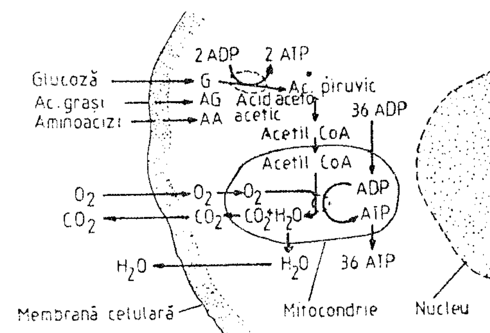


Fig. 330. Formarea ATP în celulă.

tetizează însă în mitocondrii în condiţii aerobe. La acest nivel sunt convertiţi în acetil coenzima A atât acidul piruvic rezultat din degradarea citoplasmatică (anaerobă) a glucozei, cât şi acizii graşi şi o mare parte din aminoacizi.

La rândul său, acetil coenzima A este scindată progresiv de reacţiile chimice în lanţ ale ciclului Krebs (ciclul acidului citric) până la stadiul de produşi intermediari, atomi de hidrogen şi bioxid de carbon, cu ajutorul enzimelor oxidative de la nivelul crestelor mitocondriale. Energia rezultată din combinarea hidrogenului cu oxigenul activează ATP sintetaza şi fosforilarea ADP. ATP rezultat este distribuit apoi atât în citoplasmă, cât şi în nucleoplasmă, pentru a energiza funcţiile celulare.

Procesele chimice ale formării predominante de ATP în mitocondrii pe seama energiei extrase din principalele nutrimente (glucoză, acizi graşi şi aminoacizi) cu participarea obligatorie a oxigenului sunt ilustrate în figura 330.

Monozaharidele sunt singurele nutrimente a căror degradare eliberează mici cantităţi de energie în lipsa oxigenului.

În timp ce glicoliza aerobă dă naştere la 36 de molecule de ATP, degradarea anaerobă în acid piruvic, pentru fiecare mol de glucoză fără participarea oxigenului, se soldează cu formarea doar a două molecule de ATP. Când glicogenul este transformat în acid piruvic, fiecare moleculă de glucoză rezultată din depolimerizarea glicogenului dă naştere la trei molecule de ATP. Spre deosebire de glucoza liberă, a cărei intrare în celulă se realizează cu consumul unui mol de ATP, glucoza provenită din depolimerizarea glicogenului este deja fosforilată. De aici, randamentul energetic ceva mai mare al glicogenului şi, de aceea, sursa preferabilă de energie în condiţii anaerobe este reprezentată de depolimerizarea acestuia. Ca exemplu se poate da utilizarea energiei anaerobe din timpul hipoxiei acute produse de oprirea temporară a respiraţiei sau de efortul fizic maximal. În astfel de împrejurări este folosită într-un prim moment energia rezultată din scindarea ATP existent în celulele solicitate. Urmează apoi utilizarea energiei stocate în fosfocrea-

tină şi a celei rezultate din depolimerizarea glicogenului, pentru ca, ulterior, să se consume ATP format în timpul reacţiilor oxidative. Din această cauză, conţinutul în glicogen scade în hipoxie, în timp ce acidul lactic creşte. În prezenţa oxigenului, reacţiile oxido-reductoare mitocondriale transformă 4/5 din acidul lactic în glucoză, în vederea refacerii stocului de ATP celular, iar 1/5 este îndreptată direct în calea Krebs pentru acelaşi scop. Aceasta explică de ce, post-efort, organismul continuă să consume, o anumită perioadă de timp, cantităţi crescute de oxigen.

Comportându-se ca veritabile baterii energetice celulare, mitocondriile asigură biosinteza la aproximativ 95% din ATP format în celule. Prin energia eliberată, ATP contribuie la patru categorii de procese celulare: (1) transport membranar, (2) sinteză de compuşi chimici, (3) lucru mecanic şi (4) eliberare de căldură.

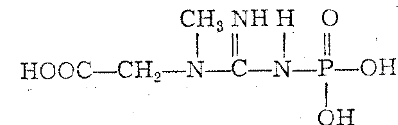
Transportul membranar utilizează cam 25% din energia furnizată de ATP pentru menţinerea principalelor gradiente electro-chimice celulare cu ajutorul pompelor active de Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, H^+, uraţi, fosfaţi şi alte substanţe biologic active. În cazul transportului activ tubular renal, consumul de ATP poate atinge 80% din stocul de nucleotid existent la nivel celular.

La rândul lor, sintezele de compuşi chimici privesc atât formarea de proteine ribozomale, cât şi biosinteza de purine, pirimidine, colesterol, fosfolipide etc. În general, sinteza oricărui compus chimic se realizează cu consum de energie. Acesta poate atinge 75% din ATP disponibil în cazul sintezei proteice din perioada de creştere.

Biosinteza unei singure molecule de proteină, de exemplu, necesită câteva sute de mii de molecule de ATP, dacă se are în vedere faptul că formarea fiecărei legături peptidice consumă energia rezultată din ruperea a trei legături fosfat înalt energetice. Mari cantităţi de ATP se consumă, de asemenea, pentru asigurarea substratului energetic al fenomenelor mecanice de contracţie musculară sau simplă mişcare. Consumul de ATP este direct proporţional cu intensitatea şi durata manifestărilor mecanice.

Ca principal proces de metabolism intermediar, ATP participă, aşadar, atât la extragerea şi stocarea energiei potenţiale din nutrimente, cât şi la reacţiile energogene necesare realizării diverselor manifestări fiziologice.

În afara ATP, depozitarea energiei celulare poate avea loc în legăturile fosfat ale fosfocreatinei. Aceasta se găseşte din abundenţă în celule, prezentând o legătură fosfatică înalt energetică, ce constituie aproximativ 8 500 de calorii *per* mol. Formula sa chimică este:



Fosfocreatina participă la transportul interșanjabil de energie, cu ATP. Când cantități disponibile de ATP se găsesc în celulă, o parte din energia acestuia este utilizată la sinteza fosfocreatinei, ca depozitar energetic. Când ATP este utilizat în exces, energia din fosfocreatină este transferată rapid la ATP și, de la acesta, către sistemele funcționale ale celulei. Astfel, se asigură concentrația aproape constantă a ATP câtă vreme celula dispune de cantități suficiente de fosfocreatină ca depozitar al energiei celulare de rezervă. ATP împreună cu fosfocreatina formează un veritabil sistem „tampon" indispensabil asigurării nevoilor variabile de energie ale țesuturilor și organelor. În felul acesta, ATP poate oferi energia necesară sintezei și creșterii, contracției musculare, secrețiilor glandulare, conducerii nervoase, absorbției active și altor activități celulare.

10.3. METABOLISMUL HIDROCARBONATELOR

Înainte de a ajunge la stadiul de produși finali furnizori de energie la nivel celular, nutrimentele suferă o serie de transformări enzimatice.

În cazul monozaharidelor reprezentate de glucoză, fructoză și galactoză, ultimele două monozaharide sunt rapid convertite în glucoză după resorbția intestinală, așa încât doar mici cantități de fructoză și galactoză pot fi găsite în sângele circulant. Glucoza devine astfel cale comună finală de transport și utilizare a glucidelor la nivel celular. Ea reprezintă aproximativ 90—95% din monozaharidele sanguine. Fructoza este mai întâi fosforilată și apoi convertită în glucoză atât în timpul difuziunii activate intestinale, cât și la nivel hepatic. Galactoza este, de asemenea, supusă conversiunii hepatice până la stadiul de glucoză 6-fosfat (fig. 331).

Sub influența glucozo 6-fosfatazei hepatice, glucoza 6-fosfat se poate transforma aproape integral în glucoză. Concentrația în sânge este de 80—100 mg/dl, din care 2/3 în plasmă și 1/3 în hematii. Lichidele intra- și extracelulare prezintă concentrații asemănătoare. Raportată la volumul diverselor spații lichidiene, glucoza în organismul uman se găsește în cantitate totală de 50—55 g. În afară de glucoză, o mare parte din glucide se găsește sub formă de glicogen, în ficat și mușchi. Ca produs de polimerizare a glucozei, acesta deține cam 5—8% din greutatea ficatului și 1—3% din greutatea mușchilor, însumând 350—400 g. Conversia glucozei în granule de glicogen hepatic și muscular se realizează sub influența unor enzime specifice glicogenezei, care o transformă rând pe rând în glucoză 6-fosfat, glucoză 1-fosfat, glucoză uridin difosfat și glicogen. Cantități mici de glicogen se găsesc în aproape toate țesuturile. Glicogenul hepatic și muscular nu face parte însă din structura celulară, ci constituie forma de depozitare și rezervă a glucozei, ușor eliberabilă mai ales în cazul celei de origine hepatică.

Glicogenoliza și refacerea glucozei se realizează pe calea inversă a sintezei glicogenului. Acesta este depolimerizat prin fosforilare, catalizată

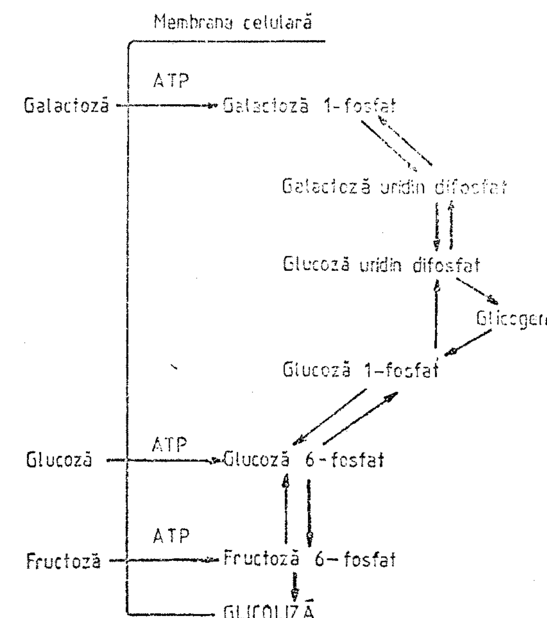


Fig. 331. Interconversia monozaharidelor în celulele hepatice.

de o fosforilază activată de către adrenalină sau glucagon. Într-un prim moment, cei doi hormoni hiperglicemianți stimulează adenilat ciclaza membranară și sinteza de cAMP, care, la rândul său, transformă fosforilaza inactivă în forma activă, glicogenolitică. Spre deosebire de adrenalină, care activează glicogenoliza atât hepatică, cât și musculară, glucagonul stimulează numai glicogenoliza hepatică.

La rândul său, transportul în celulă al glucozei în vederea folosirii sale ca substrat energetic nu se realizează prin simplă difuziune membranară. Având o greutate moleculară de 180 daltoni, glucoza trece în interiorul celulelor numai prin difuziune activată. Insulina facilitează transportul membranar atât al glucozei, cât și al celorlalte monozaharide la nivelul tuturor celulelor. După intrarea în celulă, glucoza se combină cu un radical fosfat sub influența hexokinazei, dând naștere glucozo 6-fosfatului, ca prim factor al reacțiilor de glicogeneză (fig. 332). Eliberarea energiei din molecula de glucoză și preluarea ei de către legăturile macroergice ale ATP se realizează în cazul glicolizei în trepte cu ajutorul enzimelor glicolitice.

10.3.1. CĂILE DE CATABOLIZARE A GLUCOZEI

Glicoliza, denumită și calea Embden-Meyerhof, constă în transformarea moleculei de glucoză în două molecule de acid piruvic, ca urmare a 10 trepte succesive de reacții chimice (fig. 333).

Fosfocreatina participă la transportul interșanjabil de energie, cu ATP. Când cantități disponibile de ATP se găsesc în celulă, o parte din energia acestuia este utilizată la sinteza fosfocreatinei, ca depozitar energetic. Când ATP este utilizat în exces, energia din fosfocreatină este transferată rapid la ATP și, de la acesta, către sistemele funcționale ale celulei. Astfel, se asigură concentrația aproape constantă a ATP câtă vreme celula dispune de cantități suficiente de fosfocreatină ca depozitar al energiei celulare de rezervă. ATP împreună cu fosfocreatina formează un veritabil sistem „tampon" indispensabil asigurării nevoilor variabile de energie ale țesuturilor și organelor. În felul acesta, ATP poate oferi energia necesară sintezei și creșterii, contracției musculare, secrețiilor glandulare, conducerii nervoase, absorbției active și altor activități celulare.

10.3. METABOLISMUL HIDROCARBONATELOR

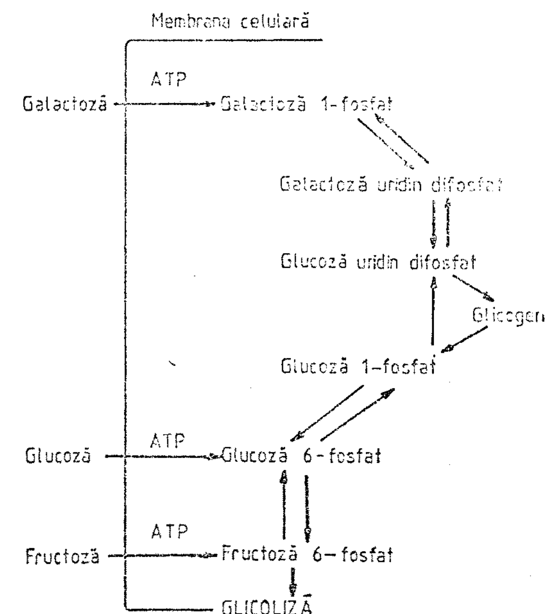
Înainte de a ajunge la stadiul de produși finali furnizori de energie la nivel celular, nutrimentele suferă o serie de transformări enzimatice.

În cazul monozaharidelor reprezentate de glucoză, fructoză și galactoză, ultimele două monozaharide sunt rapid convertite în glucoză după resorbția intestinală, așa încât doar mici cantități de fructoză și galactoză pot fi găsite în sângele circulant. Glucoza devine astfel calea comună finală de transport și utilizare a glucidelor la nivel celular. Ea reprezintă aproximativ 90—95% din monozaharidele sanguine. Fructoza este mai întâi fosforilată și apoi convertită în glucoză atât în timpul difuziunii activate intestinale, cât și la nivel hepatic. Galactoza este, de asemenea, supusă conversiunii hepatice până la stadiul de glucoză 6-fosfat (fig. 331).

Sub influența glucozo 6-fosfatazei hepatice, glucoza 6-fosfat se poate transforma aproape integral în glucoză. Concentrația în sânge este de 80—100 mg/dl, din care 2/3 în plasmă și 1/3 în hematii. Lichidele intra- și extracelulare prezintă concentrații asemănătoare. Raportată la volumul diverselor spații lichidiene, glucoza în organismul uman se găsește în cantitate totală de 50—55 g. În afară de glucoză, o mare parte din glucide se găsește sub formă de glicogen, în ficat și mușchi. Ca produs de polimerizare a glucozei, acesta deține cam 5—8% din greutatea ficatului și 1—3% din greutatea mușchilor, însumând 350—400 g. Conversia glucozei în granule de glicogen hepatic și muscular se realizează sub influența unor enzime specifice glicogenezei, care o transformă rând pe rând în glucoză 6-fosfat, glucoză 1-fosfat, glucoză uridin difosfat și glicogen. Cantități mici de glicogen se găsesc în aproape toate țesuturile. Glicogenul hepatic și muscular nu face parte însă din structura celulară, ci constituie forma de depozitare și rezervă a glucozei, ușor eliberabilă mai ales în cazul celei de origine hepatică.

Glicogenoliza și refacerea glucozei se realizează pe calea inversă a sintezei glicogenului. Acesta este depolimerizat prin fosforilare, catalizată de o fosforilază activată de către adrenalină sau glucagon. Într-un prim moment, cei doi hormoni hiperglicemianți stimulează adenilat ciclaza membranară și sinteza de cAMP, care, la rândul său, transformă fosforilaza inactivă în forma activă, glicogenolitică. Spre deosebire de adrenalină, care activează glicogenoliza atât hepatică, cât și musculară, glucagonul stimulează numai glicogenoliza hepatică.

Fig. 331. Interconversia monozaharidelor în celulele hepatice.



La rândul său, transportul în celulă al glucozei în vederea folosirii sale ca substrat energetic nu se realizează prin simplă difuziune membranară. Având o greutate moleculară de 180 daltoni, glucoza trece în interiorul celulelor numai prin difuziune activată. Insulina facilitează transportul membranar atât al glucozei, cât și al celorlalte monozaharide la nivelul tuturor celulelor. După intrarea în celulă, glucoza se combină cu un radical fosfat sub influența hexokinazei, dând naștere glucozo 6-fosfatului, ca prim factor al reacțiilor de glicogeneză (fig. 332). Eliberarea energiei din molecula de glucoză și preluarea ei de către legăturile macroergice ale ATP se realizează în cazul glicolizei în trepte cu ajutorul enzimelor glicolitice.

10.3.1. CĂILE DE CATABOLIZARE A GLUCOZEI

Glicoliza, denumită și calea Embden-Meyerhof, constă în transformarea moleculei de glucoză în două molecule de acid piruvic, ca urmare a 10 trepte succesive de reacții chimice (fig. 333).

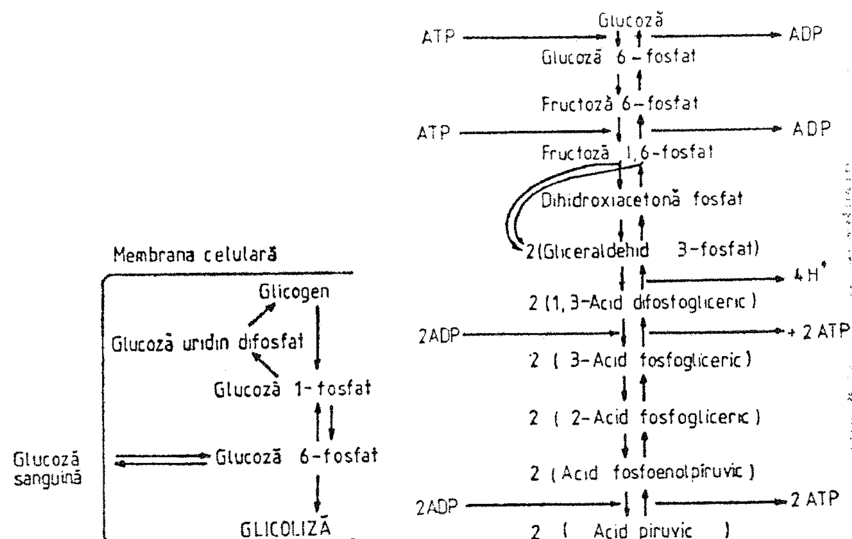


Fig. 332. Secvenţa reacţiilor glicogenezei şi glicogenolizei.

Fig. 333. Secvenţa reacţiilor chimice ale glicolizei.

Fiecare treaptă este catalizată de cel puţin o enzimă specifică. Randamentul energetic al glicolizei este redus, soldându-se cu formarea a numai patru molecule de ATP, din care două sunt consumate pentru fosforilarea iniţială a glucozei. În felul acesta, câştigul net al întregului proces de glicoliză este de două molecule de ATP. Concomitent, glicoliza realizează eliberarea a patru atomi de hidrogen, ce vor fi oxidaţi ulterior cu degajare de energie şi formare de ATP.

Formarea acetil coenzimei A. Treapta următoare în procesul de degradare a glucozei este reprezentată de transportul celor două molecule de acid piruvic rezultate din glicoliza citoplasmatică în matricea mitocondriei şi combinarea lor cu două molecule de coenzima A (un derivat al acidului pantotenic), formându-se astfel două molecule de acetil coenzima A (AcCoA).

În această reacţie se eliberează două molecule de CO_2 şi patru atomi de hidrogen, care vor fi oxidaţi împreună cu alţi atomi de hidrogen generaţi în etapa următoare în cadrul ciclului de sinteză a citratului, proces de oxidare care va sta la baza obţinerii energiei necesare formării ATP.

Ciclul de sinteză a acidului citric: în această etapă, numită şi ciclul acizilor tricarboxilici sau ciclul Krebs, are loc combinarea acetil coenzimei A cu acidul oxaloacetic pentru a forma acidul citric. Radicalul acetil (Ac) al AcCoA devine parte integrantă a acidului citric, iar coenzima (CoA) eliberată se uneşte în mod repetat cu noi molecule acetilice ale acidului piruvic, contribuind astfel la refacerea unor mari cantităţi de

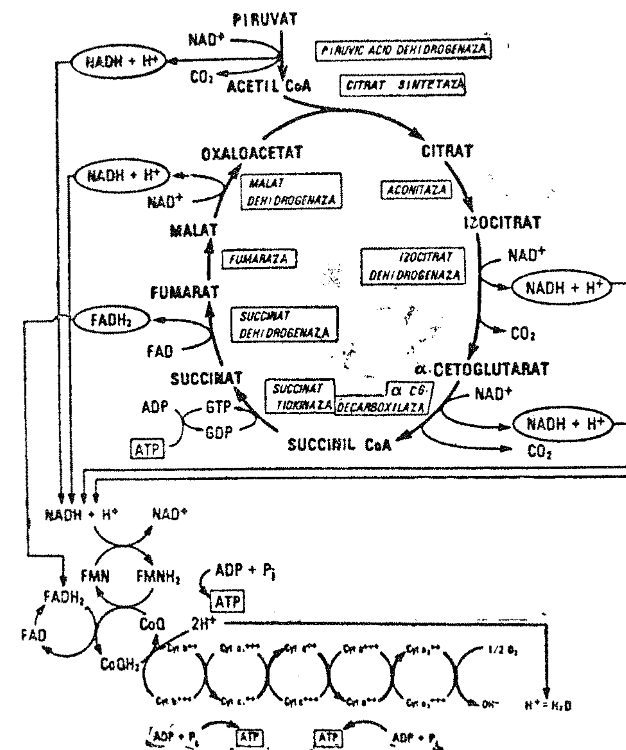


Fig. 334. Căile de sinteză a citratului şi lanţul transportor de electroni.

AcCoA. În cursul etapelor succesive ale ciclului Krebs din fiecare moleculă de glucoză metabolizată se formează două molecule de AcCoA, care intră în ciclu împreună cu şase molecule de apă, rezultând apoi, prin degradare, patru molecule de CO_2, 16 atomi de hidrogen şi două molecule de CoA.

De notat că în cursul reacţiilor chimice limitate la ciclul Krebs, energia eliberată constă în formarea a două molecule de ATP în momentul trecerii acidului alfa-cetoglutaric în acid succinic.

Numărul total al atomilor de hidrogen rezultaţi din etapele premergătoare ciclului Krebs şi din ciclul Krebs însuşi este de 24 (patru atomi în timpul glicolizei, patru atomi în cursul formării AcCoA din acid piruvic şi 16 atomi în cadrul ciclului acidului citric) (fig. 334).

Eliberaţi în pachete de câte doi în prezenţa unor catalizatori reprezentaţi de protein-enzime specifice, numite dehidrogenaze, apoi preluaţi de către o substanţă *carrier*, respectiv NAD (*nicotinamid-adenin dinucleo-*

tid, un derivat al vitaminei niacinice), atomii de hidrogen vor fi introduşi în reacţiile chimice oxidative formatoare, în continuare, ale unor mari cantităţi de ATP. Excepţie fac patru atomi de hidrogen din ciclul Krebs (obţinuţi la trecerea acidului succinic în acid fumaric) şi care intră direct în procesele oxidative fără intervenţia NAD.

Aproximativ 90% din ATP total rezultat din metabolismul glucozei se formează în cursul oxidării atomilor de hidrogen eliberaţi în etapele anterioare. Oxidarea hidrogenului este realizată de o serie de reacţii catalizate enzimatic în mitocondrii, care disociază fiecare atom de hidrogen în ionul (protonul) respectiv şi un electron. În prezenţa electronilor, oxigenul dizolvat în lichidul mitocondrial este activat şi transformat în ioni hidroxil, care se combină cu un ion de hidrogen formând apa.

În cursul acestor reacţii oxidative se eliberează mari cantităţi de energie pentru a forma ATP. Ansamblul lor poartă numele de fosforilare oxidativă.

Fosforilarea oxidativă se realizează printr-un mecanism chimio-osmotic mitocondrial de ionizare a atomilor de hidrogen îndepărtaţi de pe substraturile alimentare şi de activarea lanţului transportor de electroni de la nivelul membranei interne a crestelor mitocondriale. Lanţul transportor este reprezentat de către o serie de receptori de electroni, care pot fi reduşi sau oxidaţi prin acceptarea sau cedarea electronilor respectivi. Din această categorie fac parte flavoproteinele (FAD, FMN), ubiquinona (coenzima Q) şi citocromii. Fiecare electron este deplasat de la un acceptor la altul până ajunge la citocromul A_3, care poartă numele şi de citocrom oxidază, datorită capacităţii sale de a se autooxida şi ceda doi electroni în vederea activării oxigenului şi formării de apă.

În cursul transportului de electroni, ionii (protonii) de hidrogen sunt pompaţi în exteriorul membranei interne a crestelor mitocondriale, determinând creşterea atât a gradientului de concentraţie între citosol şi matrice, cât şi a gradientului electric membranar. Ca urmare a forţei combinate a celor două gradiente membranare, ionii de hidrogen traversează membrana internă prin intermediul unei ATPaze, revenind la nivelul matricei mitocondriale. Energia derivată din fluxul ionilor de hidrogen este utilizată la combinarea ADP cu fosfatul anorganic şi formarea de ATP cu ajutorul unei ATP sintetaze. Mecanismul electro-chimic al fosforilării oxidative este ilustrat în fig. 335.

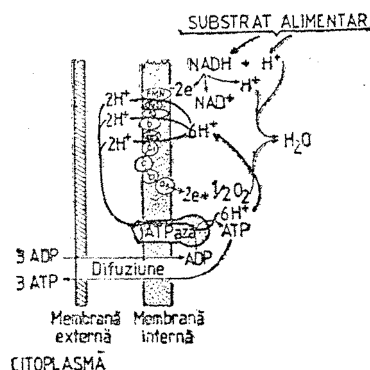


Fig. 335. Mecanismul chimio-osmotic al fosforilării oxidative (după Mitchell).

La baza sa stă creşterea gradientelor electric şi de concentraţie a protonilor de hidrogen, determinată de transferul de electroni. ATP este generat când protonii revin în matricea mitocondrială, reducând gradientul electro-chimic membranar. Pentru fiecare doi electroni care străbat lanţul transportor, realizând activarea unui atom de oxigen, se formează trei molecule de ATP. Odată sintetizat, ATP este transferat din mitocondrie în citoplasmă prin difuziune şi utilizat în funcţie de necesităţile celulare. După scindare, ADP citoplasmatic este transferat prin difuziune în matricea mitocondrială, pentru a fi reconvertit în ATP.

Analizând, în rezumat, momentele formării moleculelor de ATP dintr-o moleculă de glucoză, rezultă în ordine următoarele secvenţe generatoare:

a) în timpul glicolizei se formează 4 molecule de ATP, din care rămân cu valoare netă numai 2 molecule de ATP (celelalte 2 fiind cheltuite în procesul iniţial de fosforilare a glucozei din cursul glicolizei);

b) ciclul Krebs produce la rândul său 2 molecule de ATP;

c) oxidarea a 20 de atomi de hidrogen dintr-un total de 24 rezultaţi din glicoliză şi ciclul Krebs eliberează, în cursul fosforilării oxidative, 3 molecule de ATP pentru câte 2 atomi de hidrogen metabolizaţi, ceea ce înseamnă un total de 30 de molecule ATP;

d) restul de 4 atomi de hidrogen, care trec direct în procesul de oxidare, generează 2 molecule de ATP pentru fiecare 2 atomi de hidrogen oxidaţi (total 4 molecule de ATP).

Însumând energia rezultată din degradarea fiecărei molecule de glucoză până la stadiul de bioxid de carbon şi apă, se constată că randamentul net al acesteia este de 38 de molecule de ATP (2 molecule din glicoliză şi 36 de molecule din reacţiile oxido-reductoare mitocondriale). În lipsa oxigenului, fosforilarea oxidativă nu poate avea loc din cauză că acidul piruvic este convertit în acid lactic. Acesta poate fi însă reconvertit în prezenţa oxigenului în acid piruvic la nivelul ficatului şi muşchiului cardiac, pentru a servi apoi ca sursă energetică.

10.3.2. CALEA FOSFOGLUCONAT

Calea fosfogluconatului reprezintă cea de a doua cale importantă de degradare şi oxidare a glucozei. Aceasta este responsabilă de aproximativ 30% din metabolizarea glucozei în ficat şi celulele lipidice. Chiar de la primele etape degradative, glucoza eliberează o moleculă de CO_2 şi 4 atomi de hidrogen, cu formarea unui zahăr cu 5 carboni, D-ribuloza. Diverşii produşi intermediari ai acesteia refac doar 5 din cele 6 molecule de glucoză intrate iniţial în reacţie. O moleculă de glucoză este metabolizată în timpul fiecărui ciclu al căii fosfogluconat. În decursul câtorva cicluri, toată glucoza poate fi convertită în CO_2 şi hidrogen, care, intrând în reacţiile de fosforilare oxidativă, va contribui la sinteza de ATP sau de lipide. Folosirea atomilor de hidrogen eliberaţi în timpul ciclului fosfogluconat la sinteza de lipide necesită combinarea acestora cu $NADP^+$ şi nu cu NAD, ca în calea glicolitică. Radicalul fosfat al $NADP^+$ este esenţial, întrucât numai legătura cu acesta a hidrogenului sub formă de

NADPH poate servi la sinteza grăsimilor din hidrocarbonate. Când glicoliza este neînsemnată din cauza inactivității celulare, calea fosfogluconat continuă să rămână activă, mai ales în ficat, pentru a degrada și converti glucoza cu participarea NADPH și lanțuri de acizi grași.

Conversia glucozei în glicogen sau grăsimi. Glucoza neutilizată imediat în scop energetic este depusă în celule sub formă de glicogen sau convertită în grăsimi. Depunerea preferențială de glicogen este limitată la stocul necesar organismului pentru 12—24 de ore. După saturarea celulelor hepatice și musculare cu glicogen, surplusul de glucoză este convertit în lipide depuse în celulele grăsoase.

10.3.3. GLUCONEOGENEZA

Când rezervele de glucoză ale organismului scad sub nivelul normal, cantități suficiente pot fi formate din aminoacizi și glicerol prin procesul de gluconeogeneză. Aproximativ 60% din aminoacizii existenți în proteinele tisulare pot fi ușor convertiți în hidrocarbonate. Alanina, de exemplu, poate fi transformată direct în acid piruvic prin simplă dezaminare. La rândul său, glicocolul dă naștere printr-o dublă interconversiune coenzimei A, iar acizii aspartic și glutamic intră în ciclul acizilor tricarboxilici Krebs. Pe de altă parte, glicerolul fosfatat se transformă în trioze, în timp ce acizii grași supuși beta-oxidării sunt convertiți în acetil coenzima A. Intrând în ciclul acizilor tricarboxilici, atât acidul piruvic, cât și acetil coenzima A participă la formarea și metabolizarea hidrocarbonatelor.

Gluconeogeneza este stimulată de hormonii glucocorticoizi și, îndeosebi, de către cortizol. Acesta mobilizează unii aminoacizi din proteinele tisulare, pentru a servi după dezaminarea hepatică drept substraturi la sinteza glucozei. Pe de altă parte, hormonii tiroidieni determină mobilizarea acizilor grași și glicerolului din depozite, contribuind la conversia glicerolului în glucoză. Ceilalți factori de conversie și reglare a echilibrului glicemic vor fi menționați ulterior, la capitolul de fiziologie endocrină.

10.4. METABOLISMUL LIPIDIC

Considerate mult timp ca fiind relativ inerte, atât lipidele de rezervă, cât și cele circulante prezintă un intens metabolism intermediar și energetic. Țesutul adipos larg distribuit în aproape întregul organism reprezintă cam 20% (15 kg) din greutatea unui adult tânăr normal.

Celulele grăsoase ale țesutului adipos sunt fibroblaști modificați, capabili să stocheze trigliceride în cantități egale cu 80—95% din volumul lor.

10.4.1. REPARTIȚIA ȘI TRANSPORTUL LIPIDELOR

Țesutul adipos constituie principala sursă de grăsimi neutre sau trigliceride circulante. Sub influența lipazelor, acestea sunt depozitate sau degradate, determinând eliberarea acizilor grași liberi în sângele circulant. Datorită schimburilor rapide ale acizilor grași, trigliceridele din țesutul adipos sunt reînnoite la fiecare 2—3 săptămâni.

În afara trigliceridelor și acizilor grași liberi, mari cantități de fosfolipide și colesterol se găsesc în organism mai ales sub formă de combinații lipoproteice în structurile celulare (membrane, mitocondrii, reticul endoplasmatic, aparat Golgi etc.). Ca lipide de constituție, concentrația lor este constantă și caracteristică fiecărui țesut. Deși nu sunt utilizate în scop energetic, ele nu sunt inerte din punct de vedere metabolic, ci prezintă o importantă viteză de reînnoire.

Totalitatea lipidelor conținute de plasma sanguină și umorile organismului constituie lipidele de circulație. Plasma conține 500—700 mg/dl de diferite lipide totale, sub formă combinată cu proteinele plasmatice. Preluarea acestora de la nivel gastro-intestinal se realizează sub formă de chilomicroni, pe cale predominant limfatică. Culoarea lactescentă a limfei și plasmei sanguine după ingestie de grăsimi se datorește resorbției și pătrunderii în circulație a trigliceridelor din lumenul intestinal, sub formă de picături cu diametrul de 0,1—0,5 μm stabilizate de o peliculă fină de fosfolipide, colesterol și proteine (apoproteina B). Aceste agregate conțin, în afara trigliceridelor, aproximativ 9% fosfolipide, 3% colesterol și 1% apoproteină B. Trigliceridele sunt preluate din epiteliul intestinal, în urma sintezei lor locale din acizi grași și glicerol, resorbiți din lumenul tubului digestiv.

Scurtă vreme după absorbție, chilomicronii sunt îndepărtați din circulație ca urmare a hidrolizării trigliceridelor în acizi grași și glicerol de către o lipoprotein lipază prezentă în endoteliul capilarelor din țesutul grăsos și ficat. Acizii grași rezultați, fiind miscibili cu membranele celulare, difuzează în celulele țesutului grăsos și în ficat pentru a participa fie la resinteza trigliceridelor, fie la reacțiile energogene sau plastice celulare. Astfel, întreaga masă de chilomicroni este îndepărtată din sângele circulant în mai puțin de 1—2 ore de la formare.

Trigliceridele, ca principali constituenți ai chilomicronilor, sunt formate din trei molecule de acizi grași cu lanț lung, cuplate cu o moleculă de glicerol. La om, cei trei acizi grași sunt: acidul stearic cu 18 carboni în lanț, saturați cu atomi de hidrogen, acidul oleic, tot cu 18 carboni în lanț, dar cu o dublă legătură în mijlocul acestuia, și acidul palmitic, cu 16 atomi de carbon saturați (fig. 336).

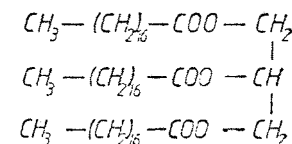


Fig. 336. Trigliceridul tristearin.

Concentrația trigliceridelor în plasma sanguină și lichidele extracelulare variază, în general, în jur de 125—150 mg/dl.

În afara originii lor alimentare, trigliceridele pot rezulta prin conversia hidrocarbonatelor și proteinelor în acetil coenzimă A. În

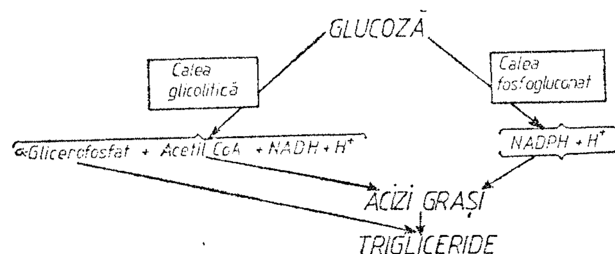


Fig. 337. Sinteza de trigliceride dihidrocarbonate.

cazul hidrocarbonatelor, prima treaptă în sinteza trigliceridelor este reprezentată de conversia lor în acetil coenzimă A. La rândul său, acetil coenzima A poate fi transformată în acizi graşi *via* malonil CoA şi utilizând NADPH în procesul de polimerizare.

Cuplarea moleculei de glicerol (furnizat de alfa-glicerofosfatul rezultat din degradarea glicolitică a glucozei) cu acizi graşi, rezultaţi din transformarea acetil coenzimei A, duce la sinteza de trigliceride din hidrocarbonate (fig. 337).

Eficienţa energetică a conversiei hidrocarbonatelor în trigliceride este de 85%. Sinteza de lipide din hidrocarbonate este importantă din cel puţin două raţiuni. Mai întâi, aceasta constituie un mijloc mai eficient de stocare a energiei oferite de ingestia exagerată de glucide decât în cazul depozitării sale sub formă de glicogen. Energia depozitată în trigliceride este de 150 de ori mai mare decât cea din glicogen. În al doilea rând, fiecare gram de grăsime conţine de 2,25 ori mai multe calorii decât gramul de glicogen. În plus, conţinutul în glicogen al ficatului, musculaturii scheletice şi altor organe este limitat de 300—400 g, în timp ce ţesutul adipos reprezintă peste 10 kg. În absenţa insulinei, sinteza de trigliceride şi acizi graşi este puternic deprimată, ca urmare a incapacităţii glucozei de a intra în celulele grăsoase şi hepatice spre a fi metabolizată şi transformată în lipide.

Dintre proteine, mulţi aminoacizi convertiţi în acetil coenzimă A contribuie la sinteza de trigliceride şi acizi graşi, prin procese enzimochimice ce vor fi menţionate în subcapitolul următor.

Acizii graşi circulanţi: când trigliceridele depozitate în celulele adipoase trebuie utilizate în scop energetic de către alte ţesuturi, ele sunt mai întâi hidrolizate şi apoi transportate sub formă de acizi graşi liberi. Aceştia sunt acizi graşi neesterificaţi, uşor insolubili, ce se combină rapid cu o albumină plasmatică. Concentraţia în plasmă este, în condiţii de repaus, de aproximativ 15 mg/dl. Deşi se găsesc în concentraţii mici, *turnover*-ul acizilor graşi liberi este foarte rapid. Jumătate din ei sunt înlocuiţi la fiecare 2—3 minute, asigurând o mare parte din energia necesară organismului. Concentraţia şi ritmul de utilizare a acizilor graşi liberi creşte în condiţii de starvare sau în diabet, când hidrocarbonatele nu mai asigură un aport energetic suficient. În condiţii normale, trei

molecule de acizi graşi se combină cu o moleculă de albumină. În timpul solicitărilor fizice maximale, numărul moleculelor de acizi graşi fixaţi pe o singură moleculă de albumină poate creşte până la 30, pentru a asigura transportul corespunzător de substrat energetic. În afara acizilor graşi liberi, plasma sanguină conţine cantităţi, de asemenea, mici de acizi graşi esterificaţi. Aceştia se găsesc sub formă de esteri ai colesterolului, glicerolului sau altor derivaţi lipidici. Oxidarea lor în vederea eliberării de energie şi formării de ATP se realizează după conversia în acizi graşi liberi.

Hidroliza trigliceridelor în acizi graşi şi glicerol este determinată de scăderea glucozei şi glicerofosfatului din sânge, pe de o parte, şi de activarea unei lipaze celulare hormonodependente, pe de altă parte. După îndepărtarea chilomicronilor din sânge, peste 95% din lipidele plasmatice totale sunt reprezentate de lipoproteine.

Lipoproteinele sunt particule mai mici decât chilomicronii, cu compoziţie însă similară acestora. Ele conţin, ca şi chilomicronii, trigliceride, colesterol, fosfolipide şi proteine. Aproximativ 2/3 din lipoproteinele circulante sunt lipide propriu-zise, iar 1/3 sunt proteine. Concentraţia lipoproteinelor din plasmă variază în jurul a 700 mg/dl. Prin degradare, ele dau naştere la 180 mg/dl colesterol, 160 mg/dl trigliceride, 160 mg/dl fosfolipide şi 200 mg/dl proteine.

Tipurile de lipoproteine diferenţiate în funcţie de densitatea lor, cu ajutorul ultracentrifugării, sunt: lipoproteine de densitate foarte mică (VLDL), bogate în trigliceride; lipoproteine de densitate mică (LDL), cu conţinut bogat în colesterol; lipoproteine de densitate înaltă (HDL), bogate în proteine (peste 50%) şi cu concentraţii mai mici de lipide.

Formarea lipoproteinelor are loc aproape exclusiv în ficat. Mici cantităţi de HDL pot fi sintetizate în epiteliul intestinal în timpul absorbţiei acizilor graşi.

Funcţia lipoproteinelor este de transport al lipidelor în întregul organism. Trigliceridele, de pildă, sunt transportate la ţesutul adipos şi alte teritorii periferice de către VLDL. La rândul lor, LDL sunt lipoproteine reziduale, rezultate după cedarea trigliceridelor din VLDL, cu concentraţii mari de colesterol şi fosfolipide. Pe de altă parte, HDL transportă colesterol la ficat, prevenind dezvoltarea aterosclerozei.

Colesterolul, deşi nu conţine acizi graşi decât în cazul fracţiei sale esterificate, nucleul său sterolic rezultă din produşii de degradare ai acestora (fig. 338).

El este sintetizat din acetil coenzima A atât în celulele hepatice, cât şi în numeroase alte tipuri de celule. La colesterolul endogen sintetizat la nivel celular se adaugă mici cantităţi de colesterol exogen, absorbit zilnic din tubul digestiv. Concentraţia sa plasmatică variază în jurul a 180—200 mg/dl. Conţinutul în colesterol al plasmei depinde de ingestia zilnică de lipide şi de concentraţia hormonilor tiroidieni şi gonadali din sânge.

În condiţii normale, colesterolul exogen de origine alimentară reglează biosinteza de colesterol endogen prin relaţii de *feed-back* negativ

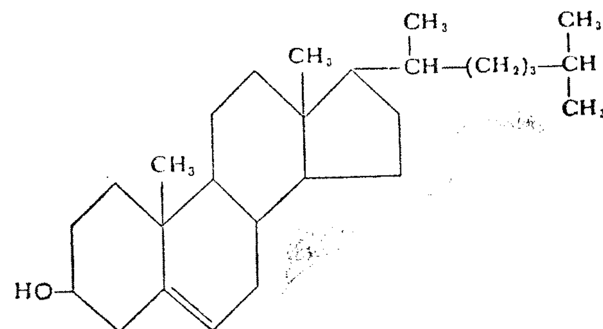
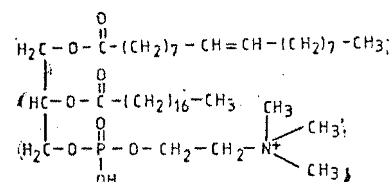
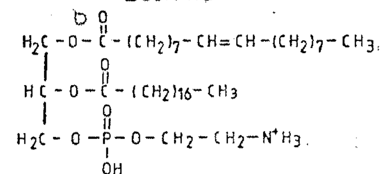


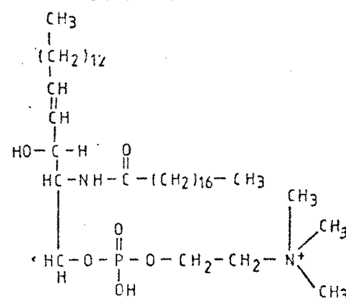
Fig. 338. Formula chimică a colesterolului.



Lecitină



Cefalină



Sfingomielină

Fig. 339. Fosfolipidele clasice.

şi pozitiv, încât variaţiile plasmatice nu depăşesc 15—25%. Deficitul de hormoni tiroidieni creşte concentraţia colesterolului, iar excesul secretor tiroidian o scade. La rândul lor, estrogenii scad colesterolul din sânge, în timp ce androgenii îl cresc.

Rolul colesterolului în organism este multiplu. Până la 80% este folosit la sinteza acidului colic, în vederea sintezei de săruri biliare necesare digestiei şi absorbţiei grăsimilor. O mică proporţie este utilizată la formarea hormonilor corticosuprarenali şi gonadali.

Cantităţi mari sunt precipitate în ţesutul cornos al pielii, crescând rezistenţa acesteia atât la substanţele solubile în apă, cât şi la evaporarea prin piele. Ca furnizor de energie, colesterolul nu intervine decât prin acizii eliberaţi de fracţia sa esterificată.

Fosfolipidele conţin unul sau mai mulţi acizi graşi şi un radical fosfat, cuplate de regulă cu o bază azotată. Principalele fosfolipide din organism sunt lecitinele, cefalinele şi sfingomielinele (fig. 339).

Funcţiile de utilizare a fosfolipidelor sunt multiple, începând cu formarea şi transportul lipoproteinelor şi sfârşind cu prezenţa lor în sistemul nervos şi membranele biologice în general. Pe plan energetic, oferă radicali fosfaţi pentru reacţiile formatoare de legături macroergice. Deşi nu sunt solubile în apă, fosfolipidele asigură împreună cu colesterolul fluiditatea membranelor. Concentraţia lor în lichidele extracelulare variază în jur de 280 mg/dl.

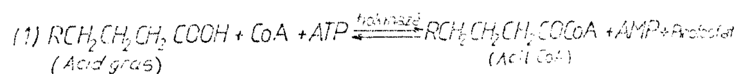
Din datele de biochimie funcţională a lipidelor, succint menţionate până aici, rezultă că dintre acestea trigliceridele constituie principalul furnizor de energie lipidică. Acestea provin fie din grăsimile ingerate, fie din conversia hidrocarbonatelor.

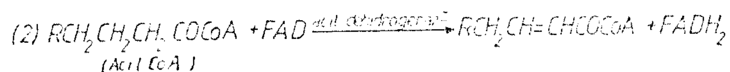
10.4.2. METABOLIZAREA TRIGLICERIDELOR ŞI FORMAREA ATP

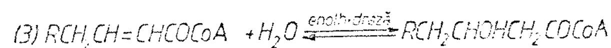
Prima treaptă în utilizarea trigliceridelor ca substrat energetic este hidroliza acestora în acizi graşi şi glicerol, urmată de transportul la nivelul ţesuturilor active. Aproape toate celulele, cu excepţia celor din creier, pot utiliza acizii graşi ca furnizori de energie. La rândul său, glicerolul este transformat de enzimele intracelulare în glicerol 3-fosfat, care intră apoi în gluconeogeneză.

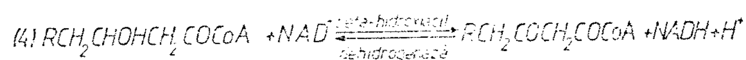
Înainte de a fi utilizaţi ca substrat energetic, acizii graşi intră în mitocondrii cu ajutorul carnitinei ca transportor. Degradarea şi oxidarea acestora are loc numai în mitocondrii, după dislocarea carnitinei. Molecula de acid gras se transformă în acetil coenzima A prin procesul de beta-oxidare (fig. 340).

Aceasta constă în oxidarea carbonului beta al acidului gras respectiv, urmată de îndepărtarea a doi ioni de hidrogen şi ruperea moleculei între carbonii alfa şi beta, cu eliberare de acetil coenzimă A. Procesul de beta-oxidare se repetă eliberând noi molecule de acetil coenzimă A, pentru fiecare moleculă nou-formată punându-se în libertate patru atomi de hidrogen. Aceştia sunt oxidaţi în mitocondrie, pentru a contribui la formarea unor noi molecule de ATP.









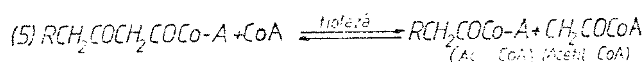


Fig. 340. Formarea acetil coenzimei A prin beta-oxidarea acizilor graşi.

După ce a avut loc transformarea acizilor graşi în acetil coenzimă A, oxidarea în continuare a acesteia este comună cu a celei formate din acidul piruvic în cursul metabolizării glucozei. Randamentul energetic al degradării acizilor graşi, exprimat în molecule de ATP, este însă cu mult mai mare. Oxidarea acidului stearic, de pildă, în ciclul acizilor tricarboxilici, soldându-se cu eliberarea a 104 atomi de hidrogen, realizează formarea a 146 de molecule de ATP. O mare parte din acizii graşi degradaţi în ficat până la stadiul de acetil coenzimă A participă la sinteza de acid acetoacetic. Acesta rezultă din condensarea a două molecule de acetil coenzimă A şi generează, la rândul său, acidul beta-hidroxibutiric şi mici cantităţi de acetonă (fig. 341).

Atât acidul acetoacetic, cât şi acidul beta-hidroxibutiric ajunşi pe cale sanguină în ţesuturile periferice participă la reacţiile inverse de refacere şi degradare a acetil coenzimei A în vederea eliberării de energie. Transportul şi metabolizarea rapidă a acestora determină concentraţia lor plasmatică să nu depăşească 3 mg/dl.

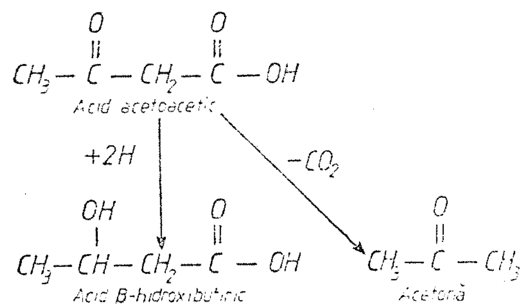


Fig. 341. Transformarea acidului acetoacetic, cu eliberare de acetonă.

Când aportul de glucide este insuficient sau hidrocarbonatele nu pot fi utilizate în scop energetic, mari cantităţi de energie se formează pe seama metabolizării predominante a lipidelor. Asemenea situaţii se întâlnesc în inaniţie şi diabetul zaharat, însoţite fiind de creşterea acetonei şi acizilor acetoacetic şi beta-hidroxibutiric în sânge şi lichidele interstiţiale. Starea respectivă este denumită cetoză, iar cei trei compuşi, corpi cetonici.

Capacitatea celulelor de a oxida corpii cetonici în diabet fiind limitată, concentraţia acestora în sânge poate creşte de 20—30 de ori, ducând la instalarea unor stări grave de acidoză.

Doar acetona, fiind volatilă, poate fi eliminată parţial prin plămâni în timpul expirului.

Reglarea metabolizării trigliceridelor. În prezenţa unor cantităţi adecvate de glucide, utilizarea trigliceridelor este neînsemnată. Hidrocarbonatele exercită în acest caz un veritabil efect de economisire a lipidelor. Trigliceridele vor fi mai mult depozitate decât degradate, ca urmare a formării în exces a acetil coenzimei A şi conversiei sale în acizi graşi. Mai importantă decât conversia hidrocarbonatelor în lipide este activarea acetil CoA carboxilazei de către unii intermediari ai ciclului Krebs, în exces. Sub influenţa acesteia, acetil coenzima A este transformată în malonil coenzima A şi acid stearic (fig. 342).

Astfel, ingestia exagerată de hidrocarbonate realizează nu numai economisirea lipidelor, ci şi depozitarea lor în ţesutul grăsos.

În absenţa hidrocarbonatelor se produc reacţii inverse de mobilizare şi utilizare mai intensă a lipidelor ca substrat energetic, cu participarea mai multor factori hormonali. Printre aceştia figurează secreţia redusă de insulină şi crescută de adrenalină, cu rol activator al trigliceridelor şi mobilizării acizilor graşi. Efecte similare de activare a eliberării de acizi graşi din depozite exercită şi hormonii tiroidieni, întregite de intensificarea proceselor de gluconeogeneză determinate de hipersecreţia glu-

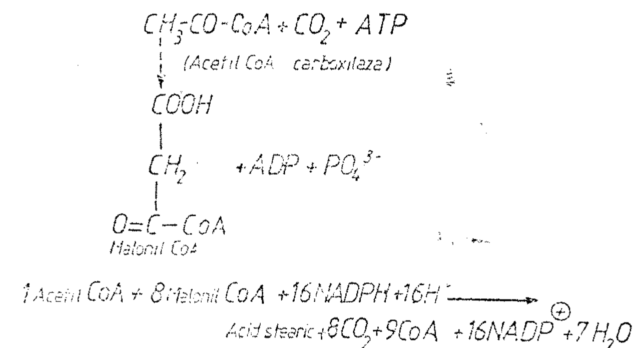


Fig. 342. Sinteza acizilor graşi şi a malonii coenzimei A din hidrocarbonate.

cocorticoizilor suprarenali. În modul acesta, deficitul de hidrocarbonate afectează metabolismul lipidic şi invers, realizînd un veritabil autocontrol homeostazic între glucoză, pe de o parte, şi acizii graşi, pe de altă parte.

10.5. METABOLISMUL PROTEINELOR

Spre deosebire de glucide şi lipide, proteinele, preluate sub formă de aminoacizi din lumenul intestinal de către sângele venei porte şi limfă, sunt transportate şi utilizate la nivelul tuturor ţesuturilor în scop predominant plastic. După prânzuri bogate în substanţe proteice, concentraţia plasmatică a aminoacizilor poate creşte de 3—5 ori pentru ca apoi să scadă rapid, ca urmare a captării lor tisulare şi, mai ales, hepatice, în vederea participării la procesele de sinteză a proteinelor circulante şi structurale sau a transformării lor în glucide şi lipide. Atât proteinele de structură, cât şi cele circulante se degradează şi se reconstituie în permanenţă. Viteza de reînnoire a stocului proteic circulant la adultul sănătos este în medie de două săptămâni. Reînnoirea se efectuează pe baza schimbului reciproc de aminoacizi ai structurilor celulare, pe de o parte, şi ai fondului comun din plasmă şi lichidul interstiţial, pe de altă parte. Refacerea structurilor proteice uzate în cursul activităţii metabolice şi fiziologice impune un ritm de primenire continuă a proteinelor tisulare, evaluat la 80—100 g în 24 de ore. Acesta este asigurat atât de aportul alimentar zilnic, cât şi de adăugarea la fondul proteic comun a unei părţi din aminoacizii eliberaţi în cursul degradărilor de proteine tisulare.

În afara rolului plastic, cei 20 de aminoacizi pot constitui o sursă importantă de cetoacizi, ca urmare a dezaminării lor oxidative sau a altor interconversiuni metabolice.

Cetoacizii rezultaţi din degradarea aminoacizilor pot intra fie în ciclul acizilor tricarboxilici, în vederea oxidării lor complete sau a sintezei de glucide şi lipide, fie în reacţii de transaminare, pentru a contribui la refacerea unor acizi aminaţi. Sensul şi intensitatea acestor reacţii depind de reglarea neuro-hormonală supracelulară, mai puţin cunoscută în cazul metabolismului intermediar proteic.

Aminoacizii constituiţi dintr-o grupare acidă (COOH) şi un radical azotat (—NH_2) ataşat acesteia se găsesc larg distribuiţi în organism, fie ca atare, în umorile organismului, fie în lanţurile peptidice ale proteinelor structurale, enzimelor, nucleoproteinelor, proteinelor contractile sau transportoare de gaze, hormonilor etc.

În sânge, concentraţia lor variază între 35 şi 65 mg/dl. În proteine, aminoacizii sunt dispuşi sub forma unor agregate de lanţuri peptidice, în care azotul radicalului amino al unui aminoacid se leagă cu carbonul radicalului carboxil al altui aminoacid, cu formarea unei molecule de apă, de maniera următoare (fig. 343):

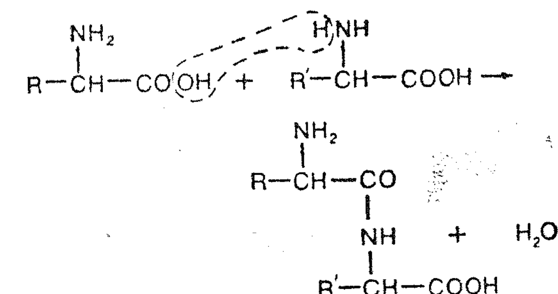


Fig. 343. Formarea unei legături peptidice.

O mare parte dintre aminoacizi pot fi sintetizaţi în organism, suplinind lipsa sau deficitul aportului alimentar. Este cazul glicinei, alaninei, serinei, cisteinei, prolinei, acizilor glutamic şi aspartic, asparaginei şi glutaminei, denumiţi pentru acest motiv şi aminoacizi neesenţiali. Un număr de 10 aminoacizi nu poate fi însă sintetizat la nivelul organismului, singura sursă rămânând cea alimentară. Aceştia sunt aminoacizii esenţiali: triptofanul, histidina, treonina, lizina, metionina, arginina, valina, fenilalanina, leucina şi izoleucina.

Pătrunderea lor în celule se realizează prin difuziune facilitată sau transport activ. După intrarea în celule, aminoacizii sunt utilizaţi fie în procesele plastice de sinteză proteică sub controlul ARN mesager şi al sistemului ribozomal, fie în reacţiile de dezaminare şi transaminare în vederea transformării şi utilizării lor în scop energetic şi funcţional.

Când concentraţia aminoacizilor din plasmă scade sub valorile normale, aceştia sunt transportaţi în afara celulelor pentru a restabili valorile normale. În general, fiecare tip de aminoacid este menţinut în limite constante. Între aminoacizii plastici şi proteinele tisulare există o stare de echilibru dinamic, asigurată de participarea ficatului şi a altor ţesuturi la sinteza sau degradarea rapidă a acestora. Dacă un ţesut oarecare pierde proteine, el poate să le sintetizeze din aminoacizii circulanţi şi invers, aceştia pot fi restabiliţi prin degradarea proteinelor din anumite celule ale organismului. Fiecare celulă are o limită superioară de depozitare sau utilizare a aminoacizilor. După ce a fost atinsă această limită, excesul de aminoacizi din circulaţie este degradat în produşi intermediari şi convertit în glucide sau lipide energogene.

Rolul energetic al proteinelor este realizat prin intermediul şi participarea obligatorie a aminoacizilor din plasmă. În timp ce albuminele plasmatice asigură presiunea osmotică a plasmei, globulinele sunt responsabile de imunitatea naturală şi câştigată, iar fibrinogenul polimerizat realizează formarea cheagului. Aminoacizii sunt utilizaţi atât la sinteza şi degradarea edificiului macromolecular proteic din celule, cât şi ca furnizori de energie, în lipsa unor cantităţi suficiente de glucide sau lipide.

Utilizarea proteinelor în scop energetic începe cu procesul de dezaminare, realizat aproape integral la nivel hepatic cu ajutorul aminotransferazelor.

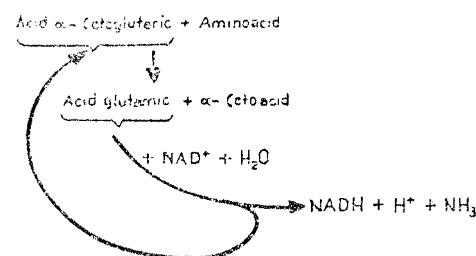


Fig. 344. Reacțiile de transaminare-dezaminare.

Îndepărtarea unei grupări aminice (dezaminarea) se poate realiza fie prin dezaminare oxidativă, fie prin transaminare, conform schemei (fig. 344).

În exemplul de față, gruparea amino este transferată acidului alfa-cetoglutaric, care devine astfel acid glutamic. Acesta transferă gruparea amino altei substanțe sau o poate elibera sub formă de amoniac, transformându-se din nou în acid alfa-cetoglutaric, pentru a relua ciclul. Dezaminarea oxidativă deține un loc mai puțin important și se realizează cu ajutorul aminooxidazelor. Amoniacul eliberat în timpul dezaminării este îndepărtat din sânge prin conversie în uree, rezultată din combinarea a două molecule de amoniac cu o moleculă de bioxid de carbon. Formarea ureei are loc în ficat în două etape. Într-un prim moment, câte o moleculă de amoniac și bioxid de carbon se combină cu ornitina pentru a forma citrulina. Aceasta se combină cu o nouă moleculă de amoniac formând arginina, care se desface, sub influența arginazei, în uree și ornitină (fig. 345).

În timp ce ureea este eliminată prin urină, ornitina este reutilizată în ciclul respectiv.

După dezaminare, cetoacidul rezultat este transformat într-un produs intermediar al ciclului Krebs și degradat până la bioxid de carbon și apă, cu eliberare concomitentă de energie. Cantitatea de ATP sintetizat din fiecare gram de aminoacid oxidat este ceva mai mică decât cea rezultată din degradarea unui gram de glucoză.

Unii aminoacizi dezaminați sunt similari cu produșii de degradare ai glucozei sau acizilor grași. Alanina dezaminată, de exemplu, dă naștere acidului piruvic. Acesta, putând fi convertit în glucoză, se transformă în glicogen sau acetil coenzimă A, din a cărei polimerizare rezultă acizi grași.

De asemenea, două molecule de acetil coenzimă A se pot condensa formând acidul acetoacetic, care este unul din cei trei corpi cetonici.

Conversia aminoacizilor în glucoză sau glicogen poartă numele de gluconeogeneză. Aceasta are loc în cazul a 18 din cei 20 de aminoacizi. La rândul său, transformarea

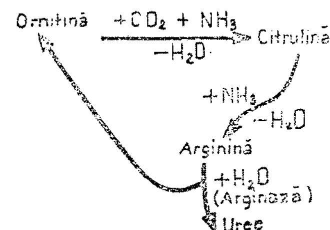


Fig. 345. Ciclul formării ureei.

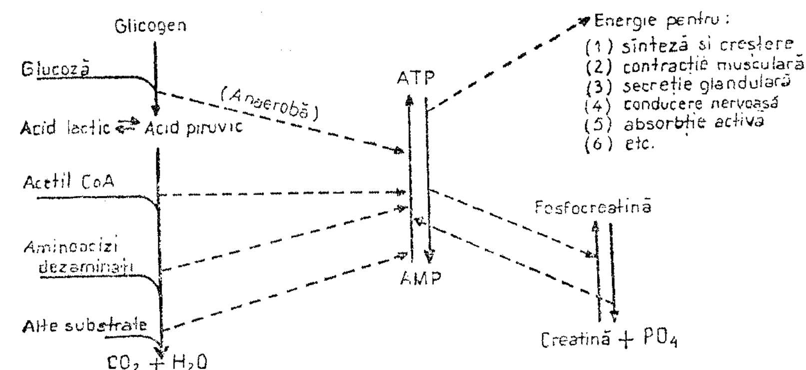


Fig. 346. Schema transferului de energie de la nutrimente la derivații acidului adenilic spre organele efectoare.

acizilor aminați în cetoacizi sau acizi grași este numită cetogeneză. Ea se realizează în cazul a 19 aminoacizi din care 5 direct în grăsimi și 14 prin intermediul hidrocarbonatelor.

Reglarea metabolismului proteic are la bază participarea hormonului de creștere, insulinei, glucocorticoizilor, testosteronului și tiroxinei. Astfel, hormonul de creștere și insulina intensifică sinteza de proteine celulare ca urmare a creșterii permeabilității membranare pentru aminoacizi; la rândul lor, glucocorticoizii mobilizează proteinele tisulare extrahepatice prin intensificarea catabolismului acestora, pentru a asigura concentrația sanguină constantă în aminoacizi a plasmei și sinteza hepatică de proteine, glucide sau lipide.

În sfârșit, testosteronul favorizează depunerea aminoacizilor în țesuturi, iar tiroxina crește degradarea și mobilizarea proteinelor tisulare în vederea utilizării lor în scop energetic, când aportul de glucide sau lipide este insuficient.

Transferul de energie de la nutrimente la ATP și derivații săi cu răsunetul funcțional celular este ilustrat în figura 346.

Este menționată atât degradarea anaerobă a glucozei și glicogenului, cât și utilizarea compușilor derivați din lipide, proteine și alte substanțe în reacțiile oxido-reductoare ale sintezei de ATP. Este inclus, de asemenea, echilibrul acestuia cu fosfocreatina din celule. Totodată, sunt enumerate principalele consecințe funcționale ale eliberării energiei din legăturile macroergice ale ATP, începând cu creșterea, conducerea nervoasă și contracția musculară și sfârșind cu transportul activ și secrețiile glandulare.

10.6. METABOLISMUL BAZAL

Căldura, ca factor comun al energiei eliberate în timpul formării ATP, reprezintă peste 50% din energia potenţială a nutrimentelor. Cantităţi suficiente de energie calorică se pierd, de asemenea, în timpul transferului de energie de la ATP la sistemele funcţionale ale celulelor. În felul acesta, doar 20—25% din energia furnizată de nutrimente este în final utilizată de către sistemele funcţionale celulare. Şi energia rezultată din ATP degradat în cursul diverselor forme de activitate celulară se transformă în energie calorică, aşa încât, în final, toată energia formată şi cheltuită în organism este convertită în căldură. De aceea, determinarea ei prin mijloace directe sau indirecte reflectă intensitatea proceselor metabolice energogene.

Consumul energetic minim necesar menţinerii funcţiilor vitale reprezintă *metabolismul bazal* sau *de întreţinere*.

Metabolismul bazal, ca expresie a eliberării de energie calorică în cursul reacţiilor chimice, poate fi apreciat cu ajutorul calorimetriei directe şi indirecte.

Calorimetria directă constă în simpla măsurare a cantităţii de căldură eliberată de organism într-un timp dat. Determinarea energiei calorice degajate se realizează cu ajutorul calorimetrelor cu gheaţă, apă, gaze sau aer. În cazul calorimetrelor cu gheaţă, folosite iniţial, se aprecia intensitatea proceselor metabolice generatoare de energie calorică în funcţie de cantitatea de apă care se scurgea la exterior. Ulterior, s-au construit calorimetre cu apă sau diferite gaze, inclusiv aer, imaginându-se o gamă variată de modele bazate pe acelaşi principiu. Calorimetrul propus de Lefèvre, de exemplu, preconiza introducerea subiectului într-o baie a cărei variaţie termică permitea calcularea producerii de căldură de origine metabolică.

Metoda calorimetriei prin încălzirea unui corp constă în determinarea cantităţii de căldură necesară creşterii cu 1°C a temperaturii acestuia. Cunoscând greutatea sau volumul corpului respectiv şi căldura sa specifică se poate calcula energia calorică degajată şi exprimată în kilocalorii după formula următoare:

$$QKal=M(t_2-t_1)$$

în care M=greutatea în kg a corpului introdus în calorimetru, t_1=temperatura la începutul determinării şi t_2=temperatura la sfârşit.

La rândul său, calorimetria prin vaporizare sau fuziune are la bază principiul măsurării căldurii folosite la schimbarea stării solide a unui corp în stare gazoasă (vaporizare) sau în stare lichidă (fuziune). Căldura de fuziune (topire) a gheţii, de pildă, fiind de 79,2 kcal, producţia de căldură corespunzătoare fuziunii sale, apreciată în funcţie de apa rezultată, va fi:

$$Qkcal=79{,}2\ kcal \times P \text{ (masa în kg a gheţii)}.$$

Variaţiile de volum sau presiune ale unor gaze pot fi, de asemenea, folosite în calorimetria directă. Aceasta nu permite însă măsurarea căldurii de vaporizare a apei şi nu oferă date exacte asupra energiei mecanice consumate în paralel, deşi echivalenţa între energia mecanică şi cea calorică este cunoscută (kcal=425 kilogram metri). În plus, însăşi condiţiile de temperatură şi umiditate asigurate de diversele dispozitive şi aparate calorimetrice modifică, în multe cazuri, metabolismul energetic. Din aceste considerente, calorimetria directă nu este utilizată în practică şi prezintă interes doar teoretic. Mult mai utilă şi precisă s-a dovedit a fi calorimetria indirectă, în funcţie de intensitatea schimburilor gazoase.

Calorimetria indirectă se adresează consumului de oxigen în condiţii metabolice bazale, de repaus fizic şi psihic complet, pe nemâncate şi la temperatură cât mai apropiată punctului de confort termic (21—22°C). Peste 95% din energia eliberată la nivel celular rezultă din reacţiile oxigenului cu diferitele substraturi nutritive. Când 1 litru de oxigen este consumat pentru degradarea glucozei, se eliberează 5,01 calorii. În cazul combustionării lipidelor în prezenţa unui litru de oxigen rezultă 4,7 calorii, iar în cazul proteinelor 4,6 calorii. În medie, cantitatea de energie eliberată pe litru de oxigen utilizat în organism, şi denumită echivalent energetic sau coeficient izocaloric al oxigenului, variază între 4,825 şi 4,830 de calorii. Folosind acest echivalent energetic, se poate calcula cu precizie energia calorică eliberată de organism în funcţie de cantitatea de oxigen consumată în timpul dat. Energia degajată variind direct proporţional cu cantitatea de oxigen consumată, produsul dintre aceasta şi coeficientul izocaloric al oxigenului reflectă cheltuielile energetice bazale sau metabolismul bazal.

Determinarea consumului de oxigen se face cu ajutorul aparatelor de metabolism (metabolimetre) în circuit închis sau deschis.

Cu ajutorul spirografelor de diverse tipuri se poate determina atât consumul de oxigen, cât şi bioxidul de carbon eliminat.

Metoda schimburilor gazoase de stabilire a cheltuielilor energetice în funcţie de cantitatea de oxigen consumată dă următoarele valori medii ale metabolismului bazal la adultul normal:

la bărbat — 1 600 kcal/24 de ore, ceea ce corespunde la 1 kcal/kg/oră sau 39 kcal/m²/oră;

la femeie — 1300 kcal/24 de ore, corespunzând la 0,95 kcal/kg/oră sau 34 kcal/m²/oră.

În clinică, exprimarea metabolismului bazal nu se face în valori absolute, ci comparativ cu o valoare ideală, standard, care reprezintă cheltuielile energetice ale unui subiect de aceeaşi vârstă, sex, greutate şi înălţime. Valorile standard au fost stabilite pe baza unor determinări efectuate pe zeci de mii de subiecţi. Astfel, metabolismul bazal se exprimă în procente faţă de valoarea standard. Deviaţiile de $\pm10\%$ sunt considerate normale.

Factorii care afectează cheltuielile energetice bazale sunt: vârsta, sexul, greutatea, înălţimea, starea de repaus sau activitate, tipul şi intensitatea efortului, climatul, somnul, febra, malnutriţia sau supraalimentaţia, graviditatea, dereglări endocrine etc.

Nou-născutul are o valoare a metabolismului bazal de 30 kcal/m²/oră. În cursul primului an, cheltuielile energetice ating valoarea maximă de 55 kcal/m²/oră datorită creşterii. Acestea scad apoi, pentru a se stabili între 20 şi 40 de ani la valorile adultului. În perioada senescenţei, cheltuielile energetice scad la 36—37 kcal/m²/oră. Nevoile energetice zilnice la adultul în repaus variază în jurul a 2 000 kcal, din care 1 650—1 700 kcal pentru întreţinerea funcţiilor vitale (circulaţie, respiraţie, digestie, excreţie) şi 200—250 kcal pentru ingestia de alimente, poziţia şezând etc. Diversele tipuri de efort cresc cheltuielile energetice direct proporţional cu durata şi intensitatea efortului.

Cele mai importante creşteri ale consumului de oxigen le produce însă efortul fizic intens. Energia calorică degajată poate depăşi pentru scurt timp de 30—50 de ori valorile bazale ale cheltuielilor energetice.

În timpul somnului, acestea, din contră, scad cu 10—15% sub valorile normale, ca urmare a reducerii tonusului muscular şi activităţii sistemului nervos simpatic. Temperaturile joase cresc, iar cele ridicate scad metabolismul bazal, cu participarea predominantă a hormonilor tiroidieni. Datorită acestui fapt, cheltuielile energetice sunt cu 10—20% mai joase în zonele tropicale decât în cele reci. Malnutriţia scade cu 20—30% metabolismul bazal, iar febra îl creşte, ca urmare a intensificării reacţiilor catabolizante energogene. Dintre hormoni, tiroxina, intensificând reacţiile oxido-reductoare celulare, creşte metabolismul bazal până la 100% peste valorile normale.

Efecte inverse provoacă deficitul secretor de hormoni tiroidieni. În sfârşit, descărcările simpatico-adrenergice produc prin intermediul adrenalinei şi noradrenalinei creşterea ritmului metabolic al procesului de glicogenoliză. Totodată, acestea eliberează mari cantităţi de energie calorică din celulele bogate în grăsime brună, prevăzută cu capacitatea de a se oxida fără cuplare cu reacţiile de fosforilare oxidativă formatoare de ATP. Astfel, aproape toată energia eliberată devine căldură.

Prin acest mecanism se produce termogeneza fără frison la copilul mic şi adaptarea la frig a adultului.

11. FIZIOLOGIA APARATULUI EXCRETOR

Întreţinerea vieţii şi activităţii celulare reclamă necontenit transformări metabolice locale şi generale, necesare în primul rând generării de energie pentru desfăşurarea lor, iar, pe de altă parte, pentru *turnover*-ul citoplasmatic. În urma acestor procese metabolice rezultă însă, alături de energia necesară, şi o serie de produşi intermediari şi finali care trebuie îndepărtaţi din organism. Eliminarea este cerută fie de toxicitatea lor sau de faptul că, acumulându-se în cantitate mare, ar împiedica buna desfăşurare a proceselor biologice tisulare.

Îndepărtarea din organism a acestor produşi inutili şi toxici se realizează prin funcţia excretoare a organismului, asigurându-se astfel menţinerea constantă a compoziţiei mediului intern — *homeostazia*. La realizarea ei participă o serie de sisteme funcţionale: astfel, la nivelul plămânului se realizează eliminarea CO_2 şi a altei serii de substanţe volatile, cum ar fi unii corpi cetonici (acetona) etc. Ficatul, prin intermediul bilei, elimină produşii toxici exogeni sau endogeni, corpi acizi sau bazici. Glandele sudoripare participă, de asemenea, la îndepărtarea produşilor metabolici nefolositori. Cel mai important organ cu funcţie excretoare este reprezentat însă de rinichi.

Rinichiul este organul de depurare, de eliminare a substanţelor toxice din organism, indiferent dacă aceste substanţe sunt de origine endogenă sau exogenă. De altfel, principala cale de eliminare a acestora din organism o constituie aparatul uro-excretor şi, prin aceasta, rinichiul participă la menţinerea constanţei mediului intern.

În rezumat, rinichiul îndeplineşte următoarele roluri în organism:

— funcţia de excreţie sau depurare a organismului de substanţe nefolositoare endogene şi exogene, cum ar fi: substanţe azotate rezultate din metabolismul intermediar (uree, acid uric, creatinină) şi substanţe neazotate (pigmenţi biliari, resturi lipidice, resturi glucidice, fosfaţi, bicarbonaţi etc.);

— rol în menţinerea echilibrului acido-bazic. Când în organism se acumulează baze, acestea sunt tamponate la diverse niveluri sau sunt eliminate prin rinichi, piele, intestin etc. Acizii se acumulează mai frecvent decât bazele, aşa încât ei sunt eliminaţi în special prin intermediul rinichiului. Prin rinichi se elimină cetoacizii şi amoniacul pentru a contracara devierea echilibrului acido-bazic;

— rol în menţinerea echilibrului osmotic. În funcţie de eliminarea apei şi electroliţilor prin rinichi, acest echilibru se menţine în mare parte constant. La menţinerea echilibrului osmotic participă şi alte organe

care acționează prin intermediul rinichiului: hipotalamusul, hipofiza, suprarenala etc.

Prin funcțiile de îndepărtare a produșilor toxici și de menținere a echilibrului apei și electroliților, rinichii mențin constantă compoziția mediului intern;

— funcția endocrină. Rinichiul secretă o serie de substanțe cu proprietăți de hormoni, cum ar fi: renina, prostaglandine, kinine biogene, eritropoietina etc.

11.1. DATE DE MORFOLOGIE FUNCȚIONALĂ A RINICHIULUI

Rinichiul prezintă pe secțiune trei zone bine deosebite: capsula fibro-conjunctivă, zona corticală și zona medulară. Fără a intra în detalii privind aspectul structural microscopic al acestor zone, vom recapitula doar câteva date privind aspectul morfo-funcțional al organului respectiv (fig. 347).

Unitatea morfologică și funcțională a rinichiului este nefronul. Parenchimul renal este compus din numeroși nefroni, fiecare din aceștia posedând o irigație sanguină proprie. Urina se formează ca urmare a activității acestor nefroni, iar funcția renală, în totalitate, poate fi considerată ca o sumă a funcției exercitate de cele aproximativ 2 milioane de nefroni.

Un nefron este compus din două părți principale: un glomerul și un tub urinifer. Glomerulul, la rândul său, este format din capsula Bowman (extremitatea sferică închisă a tubului) și dintr-un ghem de capilare.

Glomerulul este subîmpărțit în 3—5 lobuli, formați dintr-un număr de anse capilare tributare aceleiași arteriole aferente și separate prin-

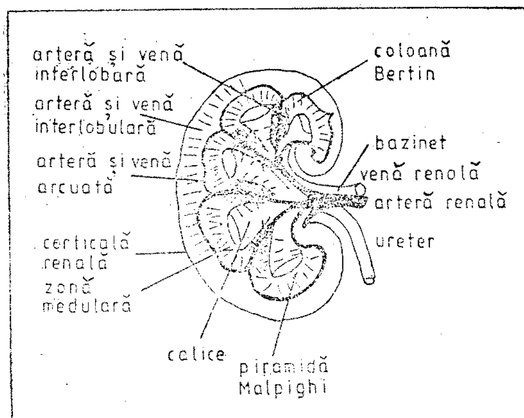


Fig. 347. Secțiune frontală prin rinichi.

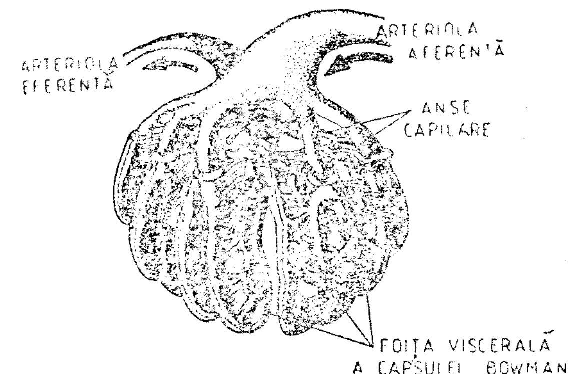


Fig. 348. Interrelații între capilarele glomerulare și epiteliul capsulei Bowman.

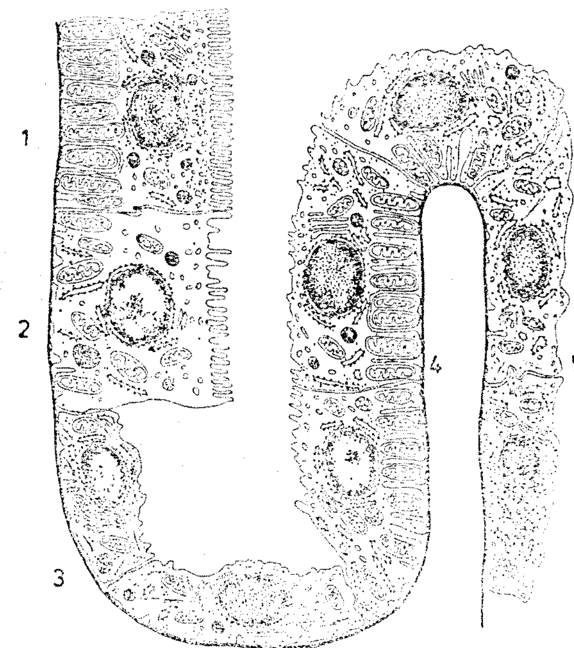


Fig. 349. Particularitățile structurale ale celulelor tubului urinifer. (1) tub proximal; (2) ram descendent al ansei Henle; (3) segment subțire al ansei Henle; (4) tub distal; (5) tub colector.

tr-un țesut intercapilar, denumit țesut mesangial. Suprafața totală a endoteliului capilarelor este de aproximativ 1,5 m². Este interesant de subliniat faptul că foița internă a capsulei Bowman urmărește ansele capilare de care aderă intim (fig. 348). Porțiunea tubulară a nefronului începe la nivelul glomerulului și suferă mai multe cuduri în această regiune, mergând în general spre exterior, în cortex. Tubul se îndreaptă apoi și coboară în linie dreaptă spre substanța medulară. Porțiunea sinuoasă și prima parte a porțiunii descendente constituie tubul proximal, cu o lungime de 14 mm (12—14 mm). Peretele său este format dintr-un epiteliu unistratificat, cu celule în formă de piramidă trunchiată, având un nucleu voluminos așezat în poziție bazală. Caracteristic acestor celule este prezența marginii „în perie" la nivelul polului luminal (fig. 349).

În partea terminală a porțiunii descendente, tubul devine extrem de subțire. Această porțiune poartă numele de segmentul subțire al ansei Henle. După o cudură, realizând aspectul în „ac de păr", tubul urcă îndărăt spre glomerulul său, în corticală, realizând ansa Henle, cu o lungime de 20—22 mm. De-a lungul segmentului ascendent tubul se îngroașă din nou, continuându-se cu o porțiune canaliculară care prezintă câteva sinuozități, pe o lungime de 5 mm, denumită tub distal, și care se varsă în sistemul canalelor colectoare (20 mm). Aceste canale merg în linie dreaptă prin substanța medulară, colectează conținutul rezultat în urma activității mai multor nefroni și se deschid apoi la nivelul papilelor renale. Peretele tubului contort distal este format, de asemenea, din epiteliu monostratificat, ale cărui celule cilindrice prezintă microvili, fără margine „în perie". Traiectul său realizează un contact direct cu polul vascular al glomerulului, participând la formarea aparatului juxtaglomerular Goormaghtigh (fig. 350).

O privire de ansamblu ne arată că substanța corticală este compusă din glomeruli și din porțiuni sinuoase proximale și distale ale tubilor, iar substanța medulară este formată din segmentele descendente și ascendente ale tubilor și din sistemul de canale colectoare. Acest epiteliu se sprijină pe o membrană bazală continuă, mucopolizaharidică, puțin diferențiată la nivelul diferitelor segmente tubulare. Ea însoțește stratul epitelial de-a lungul întregului tub urinifer, fiind în directă legătură proximală cu bazala capsulei Bowman.

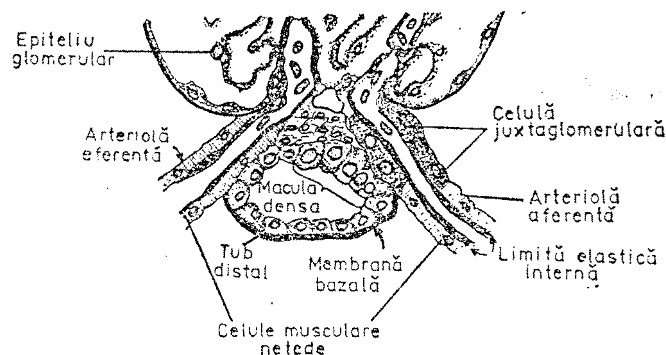


Fig. 350. Elementele componente ale aparatului juxtaglomerular Goormaghtigh.

Interstițiul renal a depășit sfera preocupărilor anatomo-patologice, semnificația rolului său funcțional fiind apropiată din ce în ce mai mult de mecanismul formării și concentrării urinei atât în condiții fiziologice, cât și în condiții patologice.

11.1.1. VASCULARIZAȚIA RINICHIULUI

Arterele renale sunt scurte și iau naștere în unghi drept din aorta abdominală. Ajungând la nivelul hilului renal, artera renală se împarte în mai multe ramuri, din care iau naștere arterele lobare care au traiect de o parte și de alta a piramidelor medulare. La nivelul bazei piramidelor, acestea se arcuiesc, formând arterele în arcadă, din care se desprind, tot sub un unghi de 90° dar în direcții opuse, arterele drepte și arterele interlobulare. Arterele interlobulare se îndreaptă spre regiunea subcapsulară pe care o irigă după ce au aprovizionat cu sânge un mare număr de glomeruli pe calea arteriolelor aferente, branșate alternativ de-a lungul întregului traseu.

Arteriola aferentă, după ce se capilarizează, se continuă cu arteriola eferentă, aceasta prezentând un diametru mult mai mic decât prima. După ce părăsește glomerulul, arteriola eferentă se îndreaptă spre porțiunea tubulară a nefronului. Ajungând la nivelul porțiunii proximale a tubului, arteriola eferentă se ramifică într-un grup de capilare (capilarele peritubulare) care se încolăcesc în jurul acestuia, continuându-se cu sistemul venos (fig. 351).

De remarcat că nici tubii și nici vasele nutritive nu sunt absolut identice în diversele segmente ale rinichiului. Nefronii, ai căror glomeruli sunt situați în cele 2/3 externe ale corticalei, tind să aibă segmente descendente și ascendente foarte scurte și numai schiță de ansă Henle. Arteriolele eferente ale acestor nefroni sunt foarte scurte, iar ramificațiile peritubulare apar imediat și sunt numeroase. Nefronii cu glomeruli situați în 1/3 internă a corticalei (juxtamedulari) au o structură deosebită. Aceștia au segmente descendente și ascendente, care pătrund adânc în interiorul piramidelor, tind să se alungească și, în loc să se ramifice intens în capilare peritubulare, dau naștere la unul sau două vase lungi drepte — vasa recta. Aceste vase urmează traiectul nefronului înăuntrul și în afara piramidelor medulare și nu par să se ramifice în capilare adevărate.

Hemodinamica renală. Regimul circulator al rinichilor se caracterizează prin unele particularități care-l deosebesc profund de alte viscere, imprimându-i modalități proprii de comportare în condiții normale și patologice. Astfel, circulația renală este extrem de intensă, debitul sanguin renal variind între 1 000 și 1 300 ml/min în ambii rinichi (25% din debitul cardiac).

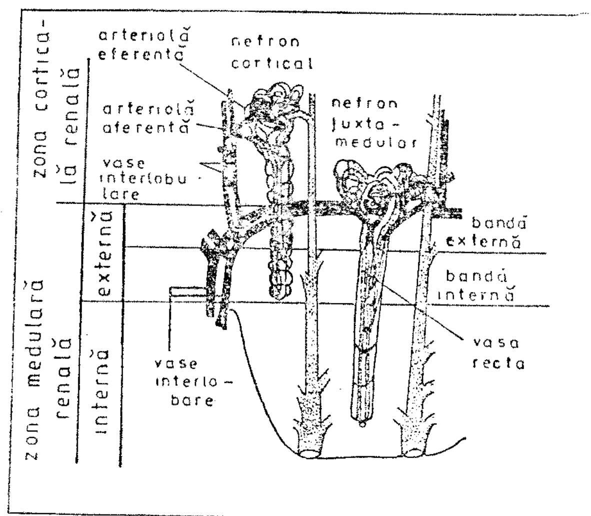


Fig. 351. Particularități structurale ale nefronilor corticali și juxtamedulari.

Față de presiunea arterială sistemică, debitul sanguin renal manifestă o independență relativă accentuată, care face ca fluxul sanguin intrarenal să rămână nemodificat la oscilații foarte largi (60—200 mmHg) ale presiunii arteriale sistemice. Explicația ar consta într-o autoreglare a circulației renale. Menționăm, de asemenea, că hematocritul sângelui intrarenal intervine prin aceea că este cel mai scăzut în comparație cu hematocritul din alte arii vasculare (până la 50% din hematocritul sistemic).

Interesant este și faptul că între regimul circulator al corticalei și medularei renale există mari deosebiri (tabelul XXXI).

TABELUL XXXI

Distribuția fluxului sanguin în parenchimul renal

Zonă	*Greutate % din rinichi*	*Timp de circulație intrarenal (secunde)*	*Volum sanguin ml/100 g rinichi*	*Debit sanguin*	
				ml/100 g rinichi	*valoare % din DSR*
Corticală	70	0,02	13,5	321	92,5
Medulară externă	20	0,086	3,9	22,4	6,5
Medulară internă	10	0,75	2,2	2,9	1,0

În timp ce în zona corticală renală fluxul sanguin reprezintă 85—90% din debitul sanguin renal, zona medulară externă primește 10%, iar zona medulară internă doar 2% din fluxul sanguin renal.

Circulația sanguină intrarenală nu este influențată semnificativ de reflexele inițiate din crosa aortică și din sinusul carotidian.

Nu s-au observat modificări semnificative ale fluxului sanguin intrarenal după denervarea organului. Simpatectomia, splanhnicectomia, anestezia rahidiană, de asemenea, nu modifică debitul sanguin renal.

Autoreglarea hemodinamicii renale. Autoreglarea hemodinamicii renale permite menținerea relativ constantă a presiunii de perfuzie la nivelul glomerulilor și, deci, a cantității filtratului glomerular, în condițiile unor variații importante ale presiunii arteriale sistemice.

După cum s-a văzut, rinichiul dispune de un sistem vascular cu particularități deosebite. Pe de o parte, există două rețele de capilare, conectate în serie, iar pe de altă parte, cea de-a doua rețea de capilare prezintă o heterogenitate deosebită. Glomerulul, sistem capilar intercalat între două arteriole cu perete muscular bine reprezentat, este supus unei presiuni hidrostatice de două ori mai mari decât în capilarele circulației sistemice. Fiind însă conectat în paralel față de cele două arteriole, rezistența hidrodinamică de la nivelul său, în condiții normale, este neglijabilă. Sistemul de capilare de după arteriola eferentă în zona cortexului renal are ponderea cea mai mare. Ele sunt foarte scurte, cu multiple anastomoze și nu ajung până în zona medulară. Aproximativ 20% din numărul total de glomeruli sunt situați în zona juxtamedulară, capilarele lor fiind lungi, fără anastomoze. Ele pătrund adânc în zona medulară, ajungând chiar în vecinătatea papilei renale. Se realizează astfel o formațiune similară ansei Henle.

Experimental, în timpul perfuziei *in vitro,* rinichiul își modifică foarte puțin debitul circulator, iar valorile filtrării glomerulare se modifică neînsemnat atunci când presiunea de perfuzie variază de la 70 mmHg la 200 mmHg. Sub valoarea de 60—80 mmHg, considerată limită critică, există o condiționare strânsă între presiunea arterială sistemică și fluxul sanguin intrarenal, deci și a cuantumului filtrării glomerulare. În aceste circumstanțe, diureza variază proporțional cu modificările generale și renale ale circulației.

Pentru a înțelege mai clar fenomenul de autoreglare a circulației renale, vom reaminti una din legile hidrodinamicii care studiază curgerea laminară a lichidelor în tuburi cilindrice. Este vorba de legea Hagen-Poisseuille, care precizează că debitul de scurgere este direct proporțional cu gradientul de presiune și raza tubului și invers proporțional cu vâscozitatea lichidului și lungimea tubului:

$$D = \frac{r^4(P_1 - P_2)}{v \times l}$$

în care D=debitul de curgere; r=raza tubului, în cm; P_1—P_2=gradientul de presiune între capetele tubului (dyn/cm^{-1}); v=vâscozitatea lichidului; l=lungimea tubului, în cm.

De remarcat este faptul că această lege poate fi aplicată în hemodinamică dacă se introduc corecțiile necesare pentru exprimarea fenomenului. Fiind vorba de tuburi elastice, trebuie avut în vedere că raza

acestora este dependentă de presiunea intravasculară (legea lui Laplace), iar elementele musculare ce se află în structura pereţilor vasculari prin vasomoţie modifică funcţia lor elastică. Factorul vâscozitate are o importanţă deosebită în cazul circulaţiei renale, aşa încât variaţiile apărute sunt demne de luat în seamă. Este ştiut că hematiile se dispun axial în condiţiile curentului laminar, astfel că în vasele mici vâscozitatea este cu mult mai scăzută decât în restul vaselor. Analizând legea lui Poisseuille, se constată că fluxul sanguin renal poate rămâne constant în condiţiile variaţiilor presiunii sanguine dacă în acelaşi timp se modifică proporţional lumenul vascular şi (sau) vâscozitatea sângelui. De altfel, cea mai mare importanţă în această interrelaţie o are tonusul vascular, care determină o anumită rezistenţă în sistem.

Fenomenul de autoreglare a primit explicaţii diferite din partea diverşilor cercetători care s-au ocupat şi se ocupă de acest proces. Un rol deosebit s-a acordat formaţiunilor nervoase intrinseci, capabile să realizeze reacţii reflexe intrarenale. Formaţiunile nervoase extrinseci nu intervin în realizarea fenomenului de autoreglare, întrucât aceasta persistă şi după denervarea chirurgicală sau farmacologică a rinichiului.

O altă teorie, „separaţia celulară", a incriminat hematocritul renal ca factor responsabil pentru fenomenul de autoreglare.

Unii cercetători au presupus că presiunea din interstiţiul renal ar fi capabilă să întreţină acest proces de autoreglare.

Pornind de la faptul că variaţiile presiunii sanguine sunt urmate de uşoare fluctuaţii ale fluxului sanguin renal, s-a emis teoria miogenă. Valabilitatea „fenomenului Bayliss-Starling" a fost evidenţiată astfel şi la nivelul vaselor sanguine renale, iar papaverina, teofilina şi cianurile nu îl abolesc.

O altă teorie incriminează intervenţia substanţelor rezultate în urma proceselor metabolice locale pentru menţinerea fenomenului de autoreglare a hemodinamicii renale.

În ultimul timp câştigă tot mai multe sufragii concepţia după care constanţa debitului sanguin şi implicit a filtrării glomerulare depinde de autoreglarea primară a reabsorbţiei sodiului la nivelul tubului renal. Compoziţia osmotică a lichidului tubului distal creşte sau descreşte tonusul celulelor juxtaglomerulare de la nivelul arteriolei aferente, determinând variaţii de flux sanguin la nivelul capilarelor glomerulare, cu participarea sistemului renină-angiotensină, a prostaglandinelor şi kininelor plasmatice etc., ca principali factori umorali de autoreglare locală.

11.1.2. INERVAŢIA RINICHIULUI

Filetele nervoase de natură simpatică provin în cea mai mare parte din plexul solar şi numai în mod accesoriu din nervii splanhnici, ele pătrund în rinichi împreună cu arterele renale pe care le însoţesc de-a lungul întregului lor traseu, ultimele ramificaţii nervoase fiind găsite în pereţii arteriolelor aferente şi pe suprafaţa glomerulilor. Nu se cunoaşte exact în ce măsură există ramificaţii nervoase la nivelul mesangiului, în

schimb, la nivelul maculei densa s-au evidenţiat, în ultimii ani, terminaţii nervoase amielinice.

Inervaţia renală are rol, dar nu esenţial, în modificările de aport sanguin şi, indirect, ale volumului filtrării glomerulare. Rinichiul denervat continuă să formeze urină.

11.2. MECANISMUL DE FORMARE A URINEI

Mecanismul formării de urină a constituit şi mai constituie încă obiectul unor puncte de vedere controversate pentru diverşi cercetători.

Bowman (1842) a emis prima concepţie privind mecanismul de formare a urinei. El a considerat rinichiul ca o glandă excrectoare de apă la nivelul glomerulilor şi de substanţe solvite la nivelul tubilor. Bowman pune astfel bazele teoriei „filtrare-secreţie" privind mecanismul de formare a urinei.

În 1844, Ludwig emite părerea că la nivelul filtrului renal ar trece apa şi sărurile, iar la nivelul tubilor s-ar realiza concentrarea sărurilor prin fenomene de reabsorbţie. El explica reabsorbţia apei şi sărurilor prin fenomene pur pasive ce se petrec dinspre urină către sânge. Conform acestei teorii, formarea urinei s-ar reduce la procese pur fizice de filtrare şi retrodifuziune.

Diametral opusă concepţiei lui Ludwig, Heidenhain a emis în 1883 teoria secretorie, care prezintă rinichii drept veritabile glande de excreţie. După acest autor, glomerulul excretă apa şi sărurile minerale, iar epiteliul tubilor renali intervine în excreţia substanţelor specifice urinei (uree, acid uric, creatinină etc.).

După ipoteza propusă de Cushny (1917), formarea urinei începe cu producerea ultrafiltratului plasmatic (plasmă fără proteine) la nivelul glomerulilor. Tubii uriniferi reabsorb selectiv o serie de substanţe din interiorul lumenului înspre plasma interstiţială. Reabsorbţia, după părerea lui Cushny, s-ar efectua numai prin procese active. Ulterior, Rehnberg (1926) a completat această teorie, precizând că procesul de reabsorbţie se realizează atât prin fenomene active, cât şi prin difuziune pasivă.

Introducerea tehnicilor de micropuncţie (Richards) a permis colectarea de lichid din diverse porţiuni ale nefronului, făcând posibilă determinarea compoziţiei sale chimice prin intermediul micrometodelor biochimice. Utilizarea acestor metode de studiu a îmbogăţit mult cunoştinţele privind mecanismul de formare a urinei. S-a constatat că anumite substanţe care se găsesc în mod obişnuit în ultrafiltratul colectat din capsula Bowman sau ansa Henle nu mai sunt prezente în lichidul colectat de la nivelul tubului distal. Astfel, s-a confirmat concepţia de filtrare-reabsorbţie. Prezenţa unor substanţe numai în urina tubilor distali a atras însă atenţia asupra unui alt proces, de sens invers reabsorbţiei. Datele ulterioare, obţinute prin utilizarea metodei *clearance*-ului renal, au confirmat definitiv participarea acestui al treilea proces în mecanismul de formare a urinei — secreţia tubulară.

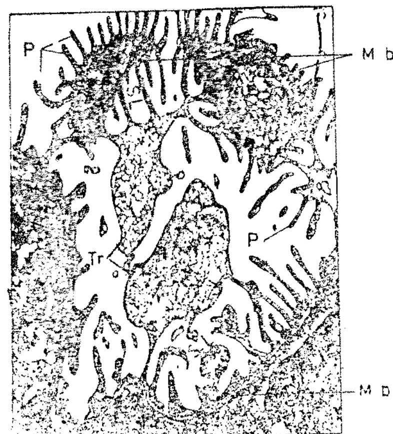


Fig. 352. Aspect microscopelectronic al celulei foiței viscerale din capsula Bowman. Mb, membrană bazală. P, pedicele. Tr, trabecule. SL, spațiu labirintic.

11.2.1. FILTRAREA GLOMERULARĂ

În această primă etapă a formării urinei, are loc procesul de ultrafiltrare, întregit de un al doilea proces fizic — difuziunea.

Ultrafiltratul glomerular ajunge în spațiul urinar după ce a traversat, sub influența unor factori pur fizici, peretele pluristratificat al membranei filtrante.

Cercetările electrono-optice au pus în evidență că celulele epiteliului glomerular (podocitele) prezintă numeroase prelungiri, ce înconjură capilarele sub forma unei rețele, care vine în contact cu membrana bazală glomerulară. Prin această dispunere se formează un spațiu labirintic pe care plasma filtrată îl parcurge, ajungând în spațiul urinar după ce a spălat citoplasma celulelor epiteliului glomerular. Se atribuie acestui spațiu calitățile unui burete submicroscopic, care pompează continuu plasma filtrată (fig. 352).

Glomerulul prezintă, deci, două părți distincte:

— o regiune de filtrare, formată din membrana filtrantă și care este alcătuită din trei straturi: epiteliu glomerular, membrană bazală și endoteliu capilar;

— o regiune intercapilară sau axială, care conține celule intercapilare, numite „mesangiale", înconjurate de substanța fundamentală și membrana bazală axială. Aceste celule au capacitatea de fagocitoză, sensibilitate mare față de stimuli colagenoformatori, precum și asemănare izbitoare cu celulele care fac parte din aparatul juxtaglomerular (celulele lacisului).

Membrana filtrantă glomerulară. Caracteristicile anatomice și circulația glomerulară lasă să se întrevadă rolul important al factorilor hemodinamici în realizarea ultrafiltrării unei mari cantități de plasmă prin peretele capilarului glomerular. Având proprietăți asemănătoare membranelor poroase artificiale (colodiu, celofan, porțelan etc.), peretele capilarului glomerular se comportă ca o membrană traversată de nenumărați pori. Această concepție este în general admisă, deși natura exactă a porilor și chiar existența lor rămâne ipotetică. Din această cauză se preferă uneori o explicație funcțională, alternativă, după care membrana bazală a capilarelor glomerulare este sau se comportă ca un gel hidratat, care poate fi traversat de apă și cristaloizi, dar prin care moleculele proteice difuzează cu atât mai greu, cu cât au dimensiuni mai mari (fig. 353).

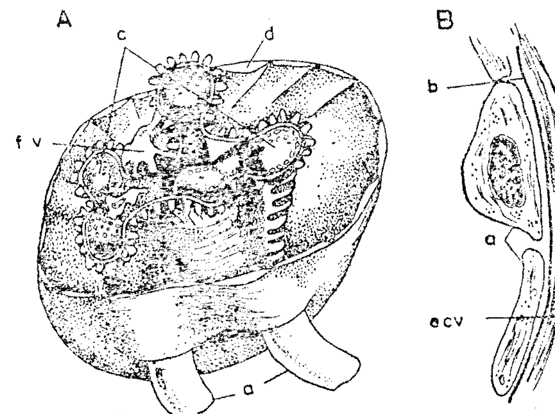


Fig. 353. A: Reprezentare grafică a glomerulului renal și a membranei filtrante. a, arteriole. c, capilare. d, foița parietală a capsulei Bowman. fv, foița viscerală. *B:* Interrelații între peretele capilar și epiteliul visceral al capsulei Bowman. *a*, endoteliu capilar fenestrat. b, membrană bazală. ecv, epiteliu visceral al capsulei Bowman.

Rezultă, deci, că, în momentul de față, concepția unei membrane glomerulare filtrante prevăzute cu pori preformați, deși ipotetică, trebuie păstrată ca instrument de lucru pentru explicarea unor aspecte ale fiziologiei și patologiei filtrării glomerulare.

Dinamica filtrării glomerulare — factorii filtrării glomerulare. Formarea urinei primitive necesită intervenția unor forțe capabile să separe proteinele de apă și substanțele solvite în plasmă și, în același timp, să forțeze faza lichidă să traverseze membrana filtrantă, semipermeabilă. Acestea sunt reprezentate de: presiunea hidrostatică, presiunea coloidosmotică și presiunea intracapsulară.

a) Presiunea hidrostatică intraglomerulară a sângelui. Principalul factor care determină filtrarea plasmei la nivelul membranei filtrante este reprezentat de presiunea sângelui din glomerulii renali. Ea este evaluată la aproximativ 60—70% din presiunea arterială sistemică, având o valoare de 70—80 mmHg. Este factorul determinant al filtrării glomerulare, întrucât filtrarea poate fi scăzută și, uneori, chiar sistată atunci când presiunea din aortă scade sub 70 mmHg.

Nu totdeauna însă filtrarea glomerulară încetează atunci când presiunea arterială sistemică scade sub valorile amintite, realizând o presiune intraglomerulară de aproximativ 35—40 mmHg. S-a dedus, astfel, că presiunea hidrostatică a sângelui nu explică numai prin ea însăși producerea ultrafiltrării în toate situațiile, ca, de exemplu, în cursul diurezei osmotice.

b) Presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare. Aceasta este conferită de către proteinele plasmatice și este cunoscută sub numele de

presiune oncotică, a cărei valoare este de aproximativ 25 mmHg la intrarea în capilarul glomerular. Fiind inferioară presiunii hidrostatice intracapilare, aproximativ 20% din apa intravasculară ultrafiltrează prin peretele membranei endotelio-capsulare. Pe parcursul capilarului, datorită pierderii de apă, presiunea oncotică începe să crească, astfel că la ieşirea din glomeruli atinge valoarea de 30 mmHg.

c) Presiunea intracapsulară (intrarenală). Prezenţa la exteriorul rinichiului a capsulei de natură conjunctivo-fibroasă, inextensibilă, dublată de existenţa unei hidrohemodinamici intense, creează în interiorul parenchimului renal o tensiune cunoscută sub numele de presiune intracapsulară sau intrarenală.

Presiunea intracapsulară se echilibrează continuu cu presiunea existentă în căile urinare şi capilarele peritubulare, fiind adesea asimilată presiunii din interstiţiul renal; ea poate fi măsurată direct şi are o valoare medie de 10 mmHg.

Dintre cei trei factori, presiunea intracapsulară este cea mai susceptibilă la variaţii, atât în condiţii fiziologice, cât şi în cursul diferitelor stări patologice. Orice hipotensiune mai importantă la nivelul căilor urinare poate determina întreruperea filtrării glomerulare.

Rezultanta interacţiunii dinamice a celor trei forţe care intervin în determinarea procesului fizic al ultrafiltrării desemnează „presiunea eficace de filtrare", care se poate calcula după formula:

$$pef = pg - (po + pc)$$

în care: pef=presiunea eficace de filtrare; pg=presiunea hidrostatică intraglomerulară; po=presiunea oncotică; pc=presiunea intrarenală.

Dacă introducem valorile cunoscute, obţinem:

$$pef = 70 - (25 + 10) = 35 \text{ mmHg}$$

Deci, presiunea eficace de filtrare variază în limite de 30—40 mmHg.

Filtrarea glomerulară se menţine în limite relativ constante. La aceasta concură şi factorul fizic, difuziunea, precum şi fenomenul dinamic de autoreglare a hemodinamicii intrarenale.

Difuziunea reprezintă un mecanism cu rol important în realizarea filtrării glomerulare, întrucât se poate desfăşura chiar şi în lipsa unor diferenţe de presiune hidrostatică, depinzând exclusiv de gradientul de concentraţie a moleculelor aflate de o parte şi de alta a membranei filtrante. În ceea ce priveşte excreţia anormală a hemoglobinei, difuziunea intervine cu o pondere de trei ori mai mare comparativ cu filtrarea. În situaţii când presiunea din căile urinare creşte peste o anumită limită, menţinerea filtrării glomerulare la valori scăzute se datoreşte, de asemenea, intervenţiei difuziunii.

În mod normal, la nivelul celor doi rinichi rezultă prin procesul de ultrafiltrare aproximativ 125—130 ml de urină primară în fiecare minut, ceea ce corespunde unei cantităţi de 170—180 de litri filtrat glomerular în 24 de ore. Acest volum este extras din cei peste 1 000—1 500 de litri de sânge care trec zilnic prin cei doi rinichi.

Prin ultrafiltrare şi difuziune, toate substanţele aflate în mod normal în apa plasmatică apar în aceleaşi concentraţii şi în urina primară, cu excepţia proteinelor, care ajung în spaţiul urinar în cantităţi foarte mici (30 mg/dl). Identitatea dintre faza apoasă a plasmei şi a urinei primare a fost dovedită încă de mult prin probe directe (micropuncţii) şi indirecte (ligatura vaselor tubulare, utilizarea frigului, toxicelor etc.).

Datorită formării unui ultrafiltrat atât de abundent, mod de lucru neeconomic la prima vedere, întreg lichidul extracelular poate fi zilnic filtrat de 12—16 ori prin glomeruli. Din această cantitate enormă filtrată nu este eliminată la exterior decât o mică parte.

Determinarea valorilor filtrării glomerulare. Până în prezent nu există, în mod practic, metode care să măsoare direct valorile filtratului glomerular. El se determină însă indirect, cu ajutorul metodelor de *clearance.*

Noţiunea de *clearance* a fost introdusă în fiziologia renală de către Van Slyke, prin aceasta înţelegându-se capacitatea rinichiului de a depura plasma de diversele substanţe ce ajung în filtratul glomerular.

Măsurarea filtrării glomerulare, exprimată în termeni de *clearance,* defineşte deci volumul teoretic de plasmă depurat în fiecare minut la nivelul glomerulilor celor doi rinichi. Determinarea filtrării glomerulare se realizează cu ajutorul unor substanţe care trebuie să îndeplinească următoarele proprietăţi:

— să treacă liber prin membrana filtrantă;
— să fie biologic inerte;
— să nu se reabsoarbă şi să nu se secrete prin tubii uriniferi;
— să nu se metabolizeze sau depoziteze în rinichi sau în restul organismului;
— să nu fie toxice şi să nu influenţeze funcţia renală;
— să poată fi dozate cu precizie în sânge şi urină.

Substanţa care îndeplineşte cel mai bine aceste condiţii este inulina, polizaharid vegetal cu greutate moleculară de 5 200.

Clearance-ul inulinei se determină după următoarea formulă:

$$Vp = \frac{Cu \times Vu}{Cp}$$

în care: Vp=volumul de plasmă în ml epurat în timp de un minut; Cu=concentraţia urinară a substanţei în mg/dl; Vu=volumul de urină în ml/min; Cp=concentraţia plasmatică a substanţei în mg/dl.

Cantitatea de substanţă (X) excretată este egală cu produsul dintre volumul de urină eliminat în unitatea de timp şi concentraţia sa urinară (Vu×Cu). Deoarece substanţa utilizată nu se reabsoarbe şi nici nu se excretă, ci se elimină numai prin filtrare, cantitatea de substanţă eliminată prin urină va fi egală cu cantitatea de substanţă filtrată. Cantitatea de substanţă filtrată poate fi calculată prin înmulţirea concentraţiei substanţei de filtrat cu volumul filtratului glomerular (Vp×Cp). Dar, concentraţia substanţei în filtrat este egală cu cea din plasmă. Deci, Vp×Cp=

$Vu \times Cu$, de unde $Vp = \frac{Vu \times Cu}{Cp}$ = volumul de plasmă epurat, adică volumul filtratului glomerular.

Deşi este menţinută în limite aproximativ constante, de 125—130 ml/min, filtrarea glomerulară poate fi influenţată de diverşi factori:

a) constricţia arteriolei aferente scade fluxul sanguin la nivelul glomerulilor şi presiunea intraglomerulară, reducând cantitatea de filtrat glomerular. Din contră, dilatarea arteriolei aferente creşte presiunea intraglomerulară şi, respectiv, sporeşte cantitatea de filtrat glomerular format;

b) constricţia arteriolei eferente, din contră, creşte rezistenţa la scurgere a sângelui prin glomerul şi presiunea intraglomerulară, mărind volumul filtratului glomerular.

Cu totul deosebită este situaţia când constricţia arteriolei eferente este puternică şi de lungă durată. În acest caz, fluxul sângelui la nivelul glomerulilor începe să scadă, aşa încât plasma rămâne pentru o mai lungă perioadă de timp în capilarele glomerulare şi o mai mare parte din apa plasmatică scapă la acest nivel în capsulă. În acelaşi timp, însă, presiunea coloidosmotică a plasmei creşte excesiv, determinând o scădere paradoxală a filtrării glomerulare în ciuda unei presiuni glomerulare crescute;

c) stimularea moderată a fibrelor nervoase simpatice de la nivelul rinichiului produce o constricţie proporţională atât a arteriolei aferente, cât şi a celei eferente, fără modificări ale filtrării glomerulare. Excitarea cu o intensitate mare a aceloraşi fibre induce un efect diferit, deoarece constricţia arteriolei aferente este mai puternică decât a arteriolei eferente, aşa încât cantitatea de lichid filtrat la nivelul glomerulilor se reduce;

d) variaţiile în plus sau în minus ale presiunii arteriale sistemice, chiar în limitele de acţiune ale fenomenului de autoreglare, se însoţesc de modificări pasagere corespunzătoare ale volumului de filtrat glomerular. Dimpotrivă, creşterea presiunii arteriale peste valoarea de 200 mmHg determină o sporire proporţională a volumului filtratului glomerular şi, implicit, a cantităţii de urină eliminată, iar scăderi presionale la valori de 35—40 mmHg se însoţesc de blocarea procesului de filtrare glomerulară;

e) creşterea sau scăderea concentraţiei proteinelor plasmatice determină modificări ale volumului filtratului glomerular, prin modificarea presiunii coloidosmotice. O presiune coloidosmotică ridicată determină scăderea cantităţii filtratului glomerular şi, din contră, reducerea presiunii coloidosmotice produce creşterea filtrării glomerulare. Astfel, după ingestia unei cantităţi mari de apă, lichidele organismului prezintă un anumit grad de diluţie şi, deci, scăderea presiunii coloidosmotice. La rândul său, reducerea presiunii coloidosmotice cu 2—3 mmHg este urmată de creşterea cu până la 15—20% a volumului filtratului glomerular;

f) starea membranei filtrante: creşterea permeabilităţii membranei filtrante, aşa cum se întâmplă în timpul efortului fizic sau al sarcinii, este urmată de trecerea în urină a unor proteine cu greutatea moleculară mai mare de 70 000. Printr-un mecanism similar, glomerulonefritele, nefrozele, sclerozele renale determină variaţii ale volumului de filtrat glomerular.

Scăderea capacităţii de filtrare a glomerulilor duce la tulburări grave în organism, cum ar fi: acumularea de apă şi electroliţi, fenomen cunoscut sub numele de sindrom de hiperhidratare. Anumite afecţiuni ca: ocluzia intestinală, diareile profuze, fistulele digestive, diverse tulburări hidroelectrolitice, prin deshidratarea organismului, au drept consecinţă, de asemenea, scăderea volumului de filtrat glomerular.

11.2.2. FUNCŢIILE TUBULARE

Urina primară, rezultat al ultrafiltrării plasmei sanguine la nivelul glomerulilor renali, trece de la nivelul capsulei Bowman în sistemul tubular. Primul segment în care ajunge ultrafiltratul glomerular este tubul contort proximal. La acest nivel, urina primară este izotonă cu plasma. Străbătând apoi traiectul ramului descendent al ansei Henle ajunge la capătul distal al acesteia sub formă de urină hipertonă. În continuare, urina urmează porţiunea ascendentă sau segmentul gros al ansei şi tubul distal. În acest teritoriu, urina devine din nou izotonă, pentru ca în tubul colector lichidul tubular să fie hipoton sau hiperton, în funcţie de starea de hidratare a organismului în momentul respectiv. De remarcat că pe acest parcurs unele elemente componente ale ultrafiltratului glomerular dispar complet; este cazul glucozei, aminoacizilor, ionilor de bicarbonat etc., iar altele îşi ajustează concentraţia lor urinară în funcţie de necesităţile organismului.

În acelaşi timp, cantitatea filtratului glomerular se reduce foarte mult, aşa încât volumul de urină eliminată din vezică este doar de 1 200—1 500 ml/24 de ore. Din cele relatate anterior, în fiziologia renală tubul intervine prin două funcţii majore:

— de economisire a substanţelor care au fost antrenate în cantităţi enorme prin filtrare glomerulară, dar care sunt necesare organismului. Acest proces de economisire a căpătat numele de reabsorbţie tubulară;

— de completare a procesului de depurare a organismului, început la nivelul glomerulului. Această funcţie joacă rol nu numai de eliminare a substanţelor străine, ci şi a unui grup restrâns de substanţe endogene care se cer mai rapid eliminate decât o poate face însuşi abundentul filtrat glomerular. Este vorba despre secreţia (excreţia) tubulară.

Reabsorbţia tubulară. Reabsorbţia tubulară este procesul de trecere a unor constituenţi din urina primară în torentul sanguin prin fenomene de transport pasiv şi activ.

Din cantitatea enormă de ultrafiltrat glomerular cu conţinut aproape identic cu al plasmei sanguine se reabsorb 99% la nivelul diverselor porţiuni ale tubilor uriniferi.

Cea mai mare parte a reabsorbţiei are loc la nivelul tubilor proximali, reprezentând 80% din întregul proces. Reabsorbţia proximală re-

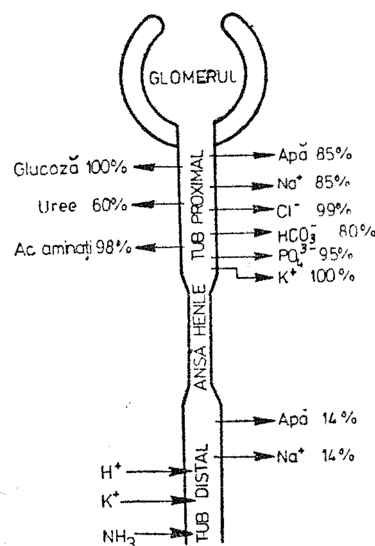


Fig. 354. Desfășurarea procentuală a procesului de reabsorbție la nivelul diverselor segmente ale tubului urinifer.

prezintă reabsorbția obligatorie, restul de 19% se petrece la nivelul tubilor distali și reprezintă reabsorbția facultativă. Procesele de reabsorbție prezintă mari fluctuații în segmentul distal al tubului, fiind dependente de numeroși factori umorali, dar îndeosebi hormonali, și, pentru acest motiv, ea a fost catalogată drept facultativă, desfășurându-se în funcție de necesitățile organismului. La nivelul tubilor proximali se reabsorb în întregime: glucoza, mari cantități de apă (85%), Na^+ și cationii în general, acizii aminați (98%), Cl^- (99%), HCO_3^- (80%), PO_4^{3-} (95%), K^+ (100%), ureea (60%) etc. În ceea ce privește nivelul tubular la care are loc reabsorbția, acesta diferă de la substanță la substanță. În același timp, există variații cantitative ale reabsorbției diverselor substanțe (fig. 354).

Excreția și secreția tubulară. Aceste procese sunt mult mai importante la animalele inferioare și, mai ales, la acelea care nu prezintă glomeruli (aglomerulate). La om este reprezentată de trecerea din torentul sanguin al vaselor peritubulare în lumenul tubular a unor ioni (H^+, K^+), a ureei, amoniacului, acidului hipuric sau a unor substanțe toxice, medicamentoase, care au ajuns în organism în mod accidental sau incidental.

De remarcat că, deși prezent în aceeași proporție în ultrafiltratul glomerular ca și în plasmă, ionul de potasiu este eliminat în urina finală datorită excreției sale la nivelul tubului distal. Ureea ultrafiltrată este în mare parte reabsorbită, dar ea apare într-o concentrație mult sporită în urina finală.

Prin procesul de excreție-secreție se realizează îndepărtarea principalilor produși toxici din plasmă. Gradul de purificare a plasmei poate fi urmărit, de asemenea, prin intermediul coeficientului de depurație plasmatică *(clearance)* a unor substanțe care sunt prelucrate în acest mod.

Rolul tubului proximal. Principalele funcții ale tubului proximal sunt:

a) reabsorbția celei mai mari părți din apa și substanțele solvite, filtrate la nivel glomerular;

b) reabsorbția prin endocitoză a cantităților reduse de proteine care au traversat membrana glomerulară;

c) favorizarea eliminărilor de produși finali de catabolism fie prin limitarea reabsorbției lor tubulare (ureea și acidul uric), fie prin procesul de secreție (acidul uric, acizi și baze organice endogene);

d) începerea procesului de acidifiere a urinei, sinteza și secreția de amoniac, participând astfel la excreția produșilor acizi de metabolism;

e) secreția unor medicamente introduse în organism;

f) sinteza principalului metabolit activ al vitaminei D (1,25-dihidroxicalciferol) din 25-hidroxicalciferolul de origine hepatică.

Aceste activități, care se desfășoară la nivelul tubului proximal, sunt modulate în principal de factori intraluminali și peritubulari.

Factorii intraluminali. Creșterea debitului masic al substanțelor dizolvate ca rezultat al creșterii fie a debitului tubular, fie a concentrației acestor substanțe antrenează o creștere a reabsorbției proximale. Această ajustare a reabsorbției proximale la debitul masic pare să fie explicat în mod esențial prin creșterea concentrației medii a substanțelor în momentul în care debitul crește.

In vivo, reabsorbția proximală variază direct proporțional cu debitul de filtrare glomerulară, atât pentru apă, cât și pentru cea mai mare parte a substanțelor solvite. Există, deci, un „echilibru glomerulo-tubular" exprimat pentru o substanță dată prin constanța raportului între cantitatea de substanță reabsorbită la nivelul tubului și cantitatea filtrată. Echilibrul glomerular funcționează în vederea limitării aportului de apă și substanțe solvite către porțiunea distală a nefronului, a cărui capacitate de transport este limitată.

Creșterea debitului tubular proximal influențează în aceeași măsură și secreția anumitor substanțe. Este cazul amoniacului, al cărui debit de difuziune din celulă în urină crește direct proporțional cu creșterea debitului urinar tubular și, în acest mod, se neutralizează o cantitate mai mare de H^+ secretați de celulele tubulare, întrucât amoniacul se transformă cu ușurință în radical amoniu (NH_4^+).

Factorii fizici peritubulari. Lichidul tubular (apa și elementele solvite), odată trecut din lumen în interstițiul peritubular, trebuie să intre în capilarul peritubular traversând endoteliul acestuia. Această a doua etapă se realizează prin intermediul factorilor fizici: diferența de presiune hidrostatică, coloidosmotică și, în mod accesoriu, datorită particularităților de permeabilitate pentru proteine ale capilarelor peritubulare. Rezultanta interacțiunii acestor factori este de 15—20 mmHg în direcția interstițiu-lumen capilar, realizând astfel trecerea apei și a elementelor solvite în capilar. Este lesne de înțeles că variații ale factorilor sus-menționați vor putea să modifice și reabsorbția tubulară proximală.

În acest caz, sunt posibile două mecanisme. Unul dintre acestea, denumit generic *„back-leak"* (scurgere îndărăt), ar fi responsabil de creșterea presiunii în spațiul intercelular limitat de membrana bazală și membranele latero-bazale dintre două celule (fig. 355). Acest fenomen poate să se dezvolte fie printr-o creștere a presiunii hidrostatice sau diminuarea presiunii coloidosmotice a sângelui din capilarele peritubulare. Creșterea presiunii în spațiul intercelular ar disocia joncțiunile strânse,

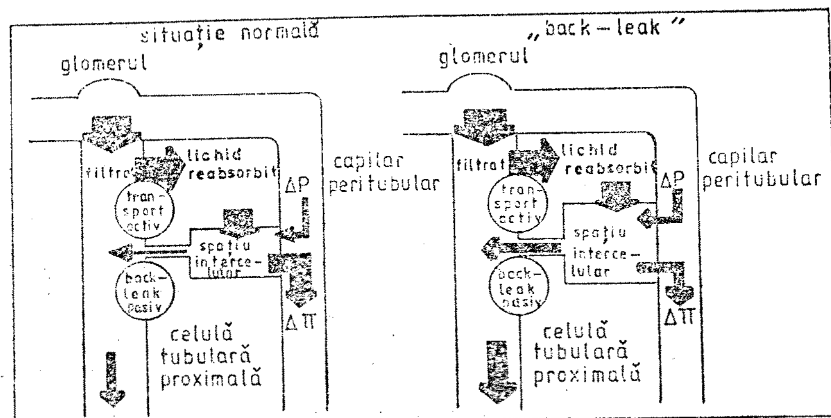


Fig. 355. Efectele factorilor peritubulari în procesul de reabsorbţie la nivelul tubului proximal (ipoteza „back-leak"). ΔP, diferenţă de presiune. Δπ, diferenţă osmotică.

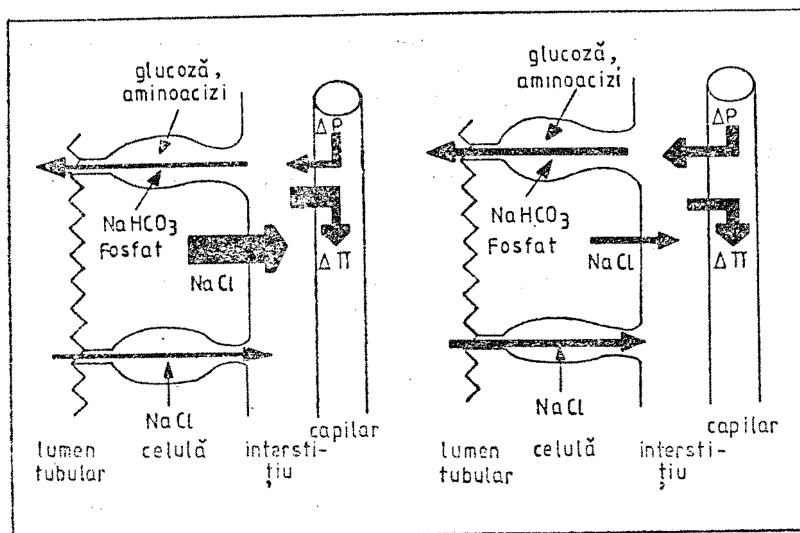


Fig. 356. Nouă ipoteză privind intervenţia factorilor peritubulari în procesul de reabsorbţie proximală. ΔP, diferenţă de presiune. Δπ, diferenţă osmotică.

facilitând astfel retrodifuziunea lichidului reabsorbit (apă şi substanţe solvite) în lumenul tubular. Procesul de *„back-leak"* ar avea ca rezultat o diminuare a reabsorbţiei nete la nivelul tubului proximal.

Cercetări recente par să demonstreze existenţa unui flux net de apă transcelular şi mai puţin sau deloc prin joncţiunile intercelulare. Se pare că o creştere a presiunii hidrostatice ar creşte permeabilitatea joncţiunilor intercelulare pentru solviţi (fig. 356). În acest caz, deplasarea solvenţilor s-ar face conform gradientelor de concentraţie. În cazul anionului bicarbonic, aminoacizilor, glucozei, pentru care gradientul favorizează retrodifuziunea, s-a pus în evidenţă un flux pasiv de retrodifuziune a acestor substanţe. Dimpotrivă, în cazul clorului, pentru care gradientul favorizează reabsorbţia, creşterea presiunii hidrostatice ar trebui să crească procesul de reabsorbţie. În acelaşi timp, s-a demonstrat că o diminuare a concentraţiei protidelor peritubulare, deci şi a presiunii coloidosmotice, diminuează reabsorbţia activă transcelulară a NaCl.

În acest mod, creşterea presiunii hidrostatice şi scăderea presiunii coloidosmotice, care apar în condiţiile expansiunii acute a volumului extracelular, determină în ansamblu o scădere a reabsorbţiei solviţilor şi, consecutiv, o diminuare a reabsorbţiei transcelulare a apei. O situaţie opusă apare în cazul în care creşte rata filtrării glomerulare, determinând şi creşterea reabsorbţiei proximale.

Rolul tubului distal. Tubul distal, care se întinde între ansa Henle şi canalul colector cortical, reprezintă o formaţiune heterogenă din punct de vedere funcţional. Astfel, în prima parte a sa are loc reabsorbţia activă a sodiului şi calciului.

Următoarele porţiuni au celule cu proprietăţi funcţionale diferite. Celulele principale se caracterizează prin procese de reabsorbţie a Na^+ şi secreţie de K^+ ce depind de activitatea Na^+, K^+-ATPazei, care funcţionează la nivelul polului bazal al celulei. Alte celule, numite intercalare, sunt specializate fie în secreţia de H^+, fie de HCO_3^-. În acest sector, hormonul antidiuretic creşte permeabilitatea pentru apă, iar aldosteronul creşte activitatea pompelor de Na^+, K^+ şi a secreţiei de H^+, în timp ce la nivelul polului luminal al celulei creşte permeabilitatea membranară pentru Na^+ şi K^+.

Rolul tubului colector. Canalul colector prezintă, de asemenea, o mare variabilitate funcţională de la o zonă la alta.

În porţiunea sa corticală se petrec aceleaşi procese descrise pentru segmentele terminale ale tubului distal.

Segmentul care traversează zona medulară externă se caracterizează prin procese de secreţie activă a ionilor de H^+. În acest sector se formează NH_4 şi fosfat acid, în schimb diminuează schimburile active de Na^+ şi K^+, pentru a face loc schimburilor pasive în sens invers. În această parte a tubului contort, aldosteronul nu mai are efect decât asupra secreţiei ionilor de hidrogen.

În partea iniţială a tubului colector care traversează zona medulară internă, hormonul antidiuretic are acţiunea maximală asupra permeabilităţii pentru apă şi mai puţin pentru uree, producându-se o reabsorbţie

proporțională de apă și concentrarea ureei, în timp ce, în ultima porțiune (papilară), permeabilitatea peretelui tubular pentru uree este controlată de către hormonul antidiuretic. Celulele principale din structura tubului colector care traversează zona medulară internă desăvârșesc procesul de reabsorbție a Na^+ și de acidifiere a urinei, al cărei pH poate să scadă până la valori de 5.

11.2.2.1. Mecanismul transporturilor tubulare renale

Reabsorbția și secreția tubulară a majorității substanțelor se realizează prin procese de aceeași natură, dar care diferă între ele numai prin direcția în care se efectuează schimbul de substanțe. Caracterul activ sau pasiv al transportului este discutat atât pentru reabsorbția, cât și pentru secreția tubulară. Reabsorbția și secreția activă presupun existența unor mecanisme enzimatice, capabile să preia și să transporte din, sau înspre lumenul tubular diferite substanțe organice sau minerale împotriva gradientelor de concentrație sau electro-chimice.

De multe ori, același mecanism enzimatic asigură transportul mai multor constituenți, de obicei înrudiți, din filtratul glomerular. Dar și în cazul unor mecanisme de transport mai strict specializate există numeroase verigi enzimatice comune sau puncte de interferență ale acestora, care implică o concurență a mai multor substanțe pentru folosirea aceluiași lanț enzimatic. În acest sens, așa-numita inhibiție competitivă se poate manifesta între substanțe având în mod normal un transport în același sens sau în sens invers. Din acest motiv, se observă că diferitele substanțe traversează peretele tubular în manieră diferită.

Mărimea reabsorbției și secreției active poate fi limitată cantitativ de un anumit plafon, care ține de existența unei capacități maxime de transfer la nivelul celulelor tubulare. Astfel, reabsorbția glucozei, fosfatului, acidului uric, acidului ascorbic și a unor aminoacizi, ca, de altfel, și secreția acizilor organici slabi și a bazelor organice puternice se realizează printr-un mecanism de transport activ limitat la o anumită capacitate de transport enzimatic — Tm (transport maxim).

În cazul altor substanțe, procesul de reabsorbție sau secreție activă nu depinde de saturarea unor mecanisme enzimatice de transport, ci de mărimea gradientului de concentrație care există între polul luminal și cel capilar al celulei tubulare. Pe de altă parte, acest tip de transport depinde de timpul de contact al ultrafiltratului cu epiteliul tubular. Reabsorbția sodiului și bicarbonatului, ca și secreția potasiului și a ionilor de hidrogen se realizează prin mecanisme de acest tip.

Ambele modalități de transfer discutate anterior se produc cu cheltuială de energie, sunt, deci, forme ale transportului activ.

În afara transportului activ, există un alt tip de mecanisme de transport, numit, deoarece nu cere cheltuială energetică, transport pasiv, și care se realizează prin simplă difuziune. Procesul ascultă de legi pur fizice (gradiente osmotice, de concentrație, electrice etc.) și presupune o mare difuzibilitate a substanței în cauză prin membrana celulară.

Prin acest mecanism se reabsorb ureea, apa și se secretă NH_3 și roșu neutru etc.

Noțiunea de Tm se aplică atât reabsorbției, cât și secreției tubulare active.

La concentrații plasmatice mici ale glucozei și acidului paraaminohipuric (PAH), ca prototipuri de substanțe transportate activ prin Tm, cantitățile prezentate tubilor renali sunt în întregime reabsorbite și, respectiv, secretate. Pe măsură ce concentrațiile plasmatice ale celor două substanțe cresc, crește și cantitatea care ajunge la nivelul tubilor renali (încărcarea tubulară); ele vor fi însă reabsorbite, respectiv, secretate în totalitate, atât timp cât încărcarea tubulară nu depășește capacitatea enzimatică de transport a celulelor tubulare. Din momentul în care această capacitate de transport a fost depășită, glucoza apare în urină, iar secreția PAH scade față de nivelul concentrației în plasmă.

Prin definiție, deci, un maxim al transportului poate fi atins numai atunci când celulele tubulare se pot afla în prezența unor cantități de substanțe mai mari decât acelea pe care le pot transporta.

Mecanismul reabsorbției glucozei. Cantitatea de glucoză din sânge (glicemia) se menține prin mecanisme nervoase și umorale la valori relativ constante și este în jur de 1 g/l. În aceste condiții, așa cum am mai arătat, glucoza filtrată la nivelul glomerulilor este în totalitate reabsorbită pe parcursul primei treimi a tubului proximal, așa încât, în mod normal, ea nu apare deloc în urina finală.

Mecanismul reabsorbției glucozei este relativ bine cunoscut. Într-un prim moment, hexokinaza bogat reprezentată în membrana celulară a tubului proximal transformă glucoza în glucoză 6-fosfat. Într-o a doua etapă, sub acțiunea glucozo-6-fosfatazei, esterul fosforic al glucozei pune în libertate glucoza, care difuzează prin celula tubulară și este retrimisă în circulație. Un argument în favoarea acestei păreri este și faptul că fluorizina inhibă reabsorbția glucozei.. Se știe că fluorizina blochează fosforilarea și, astfel, produce glucozurie, sindrom realizat în cursul diabetului renal.

În mod normal, până la concentrații de 1,7—1,8 g/l, glucoza este în întregime reabsorbită la nivelul tubului proximal. Peste aceste valori ale glicemiei, în urină apar cantități mici de glucoză. De altfel, în momentul apariției glucozuriei există o încărcare tubulară egală cu 220—250 mg/min. Întrucât se pare că o parte din nefroni au o capacitate de transport mai crescută, reabsorbția glucozei filtrate continuă să se producă din ce în ce mai mult pe măsură ce cresc valorile glicemiei. Capacitatea de reabsorbție a tuturor nefronilor este depășită atunci când încărcarea tubulară ajunge la 350—400 mg/min. Pentru orice creștere ulterioară a valorilor glicemiei, excreția urinară a glucozei crește paralel cu cantitatea filtrată (fig. 357).

Din figură se observă că glucoza filtrată crește proporțional cu creșterea concentrației ei plasmatice — dreapta ce trece prin origine. De asemenea, se poate observa că în urină apare glucoză numai după ce concentrația sa plasmatică depășește 1,8 mg/dl.

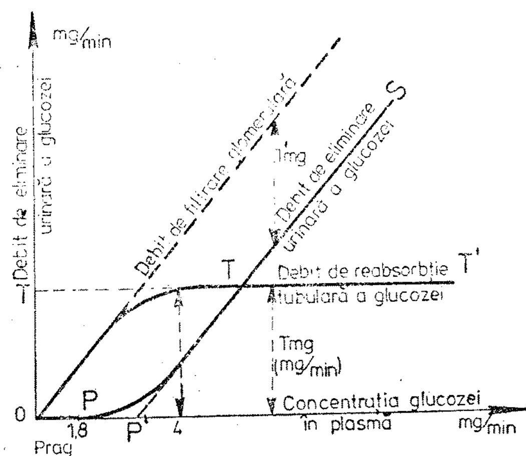


Fig. 357. Dinamica filtrării şi reabsorbţiei glucozei la nivelul rinichiului. P, limita reabsorbţiei maxime a glucozei (transport maxim). Tmg, transportul maxim în mg.

Cantitatea de glucoză din urină creşte după curba (P'—S) până la o glicemie în jur de 4 g/l pentru ca, după această valoare, cantitatea de glucoză eliminată să crească în paralel cu cantitatea de glucoză filtrată, Curba OT' ne indică dinamica reabsorbţiei tubulare a glucozei.

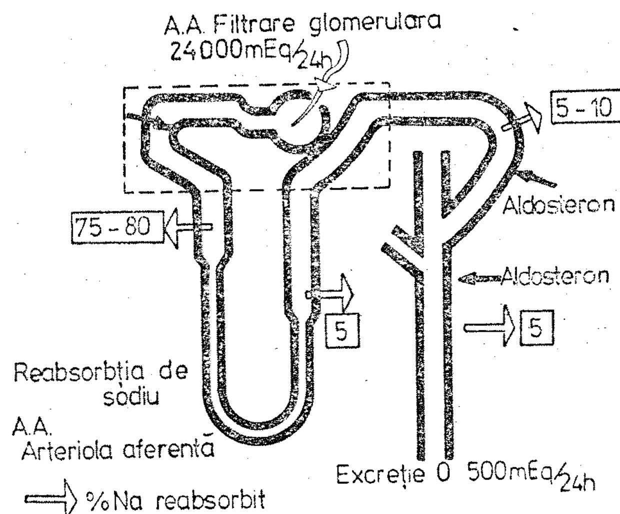


Fig. 358. Reabsorbţia procentuală a ionului de sodiu la nivelul diverselor segmente ale tubului urinifer. AA, procentaj de reabsorbţie a sodiului.

Reabsorbţia tubulară activă a sodiului. Anterior am arătat că tot prin mecanism activ se reabsorb sau secretă şi unele substanţe care nu depind de saturarea unor mecanisme enzimatice.

Urina primară conţine sodiu sub formă de: NaCl, $NaHCO_3$, NaH_2PO_4 etc., în concentraţii practic identice nivelului lor plasmatic.

Din cei aproximativ 24 000 mEq filtraţi zilnic prin glomeruli, se reabsorb prin tubul renal în proporţie de 99,6% (fig. 358).

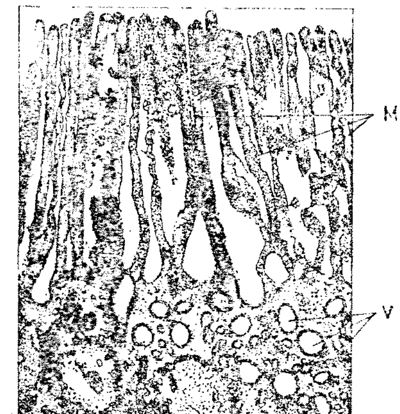


Fig. 359. Aspect electronomicroscopic al polului luminal al celulei tubului proximal. Mv, microvili apicali. V, vacuole.

La nivelul tubului proximal, sodiul este transportat activ doar pe faţa celulei care vine în contact cu lichidul peritubular. Procesul de transport activ este rezultatul activităţii unui complex enzimatic de natură ATPazică, localizat la nivelul membranei celulare. ATPaza este principala enzimă hidrolitică a ATP, în timp ce ATP este sursa de energie a acestui sistem.

Transportul activ al sodiului în afara celulei tubului contort proximal, înspre lichidul peritubular, diminuează concentraţia acestuia în interiorul celulei. Din cauza concentraţiei scăzute a sodiului din interiorul celulei, acesta difuzează din lumenul tubular în interiorul celulei conform gradientului de concentraţie, procesul fiind favorizat şi de marea permeabilitate a suprafeţei luminale la difuziunea sodiului.

Pătrunderea sodiului din urina primară în interiorul celulei tubului proximal este favorizată de două particularităţi ale acesteia: suprafaţa mare de contact cu lichidul tubular şi apariţia unui gradient electric (fig. 359).

Celulele epiteliului tubului contort proximal înfăţişează cea mai complexă structură. Existenţa a numeroase filamente protoplasmatice creşte de aproximativ 40 de ori suprafaţa versantului luminal al celulei, creând o suprafaţă totală de schimb de 40—50 m² la nivelul celor doi rinichi. Invaginaţiile membranelor laterale şi ale polului bazal al celulei proximale realizează un număr însemnat de septuri intracelulare, creând astfel un adevărat spaţiu intercelular. Mitocondriile sunt prezente în număr mare şi au o orientare regulată caracteristică. Prezenţa acestor numeroase citomembrane facilitează reacţiile enzimatice de la nivelul mitocondriilor, înlesnind astfel difuziunea produselor rezultate. De altfel, marginea „în perie" existentă pe versantul luminal şi labirintul creat de citomembrane sunt mijloace specifice care au capacitatea de a favoriza reabsorbţia glucozei, apei şi electroliţilor. Tot la nivelul acestor membrane au loc fenomene de catabolizare a proteinelor normale sau patolo-

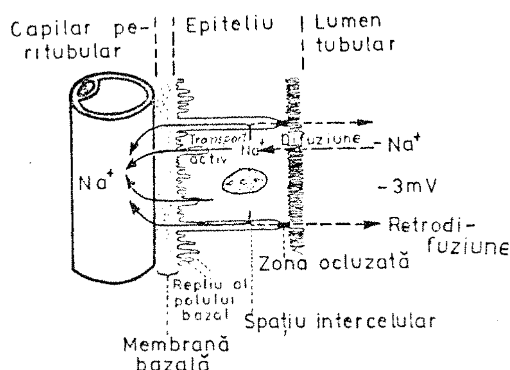


Fig. 360. Mecanismul de transport al Na+ la nivelul tubului contort proximal.

gice scăpate în ultrafiltratul glomerular. În procesul de catabolism proteic de la acest nivel, mitocondriile au un rol deosebit, întrucât s-a constatat frecvent o evoluție paralelă între creșterea densității electronooptice a acestor structuri subcelulare și înmulțirea picăturilor hialine în cursul proteinuriilor (fig. 360).

Na^+ pătrunde în celula tubulară proximală din lumenul nefronului datorită unui gradient electric. Transportul activ de Na^+ în afara celulei creează un potențial electric de —70 mV în interiorul celulei în raport cu lichidul peritubular. Difuziunea Na^+ din lumenul tubular în interiorul celulei descrește potențialul electric din interiorul tubului la —20 mV. Se creează astfel un gradient electric de 50 mV între lumen și interiorul celulei epiteliale, cu negativitatea în celulă. Acest gradient electric acționează ca o forță care atrage ionul de Na din lumen în interiorul celulei epiteliale. La nivelul tubilor distal și colector, reabsorbția de sodiu este de 5—6 ori mai mică în comparație cu reabsorbția proximală, dar are semnificații multiple în reglarea excreției renale a acestui ion (fig. 361).

Spre deosebire de reabsorbția proximală, transportul activ al sodiului la nivelul tubului distal se află sub dependența hormonală. Aldosteronul controlează această reabsorbție, favorizând pătrunderea sodiului în mediul intracelular printr-o acțiune permisivă a proteinelor sintetizate în celula tubulară; această permează ar facilita intrarea apicală a sodiului. O altă posibilitate de acțiune s-ar realiza prin stimularea lanțurilor enzimatice care participă la producerea unor componenți ai sistemului macroergic care aprovizionează pompa de sodiu. În sfârșit, reabsorbția distală s-ar realiza printr-o activare a pompei de sodiu sau prin formarea unei pompe noi de sodiu. Această nouă enzimă este tot o ATPază, Na^+, K^+-dependentă, dar, de data aceasta, acțiunea ei s-ar manifesta la nivelul polului bazal al celulei tubulare.

Activitatea pompelor s-ar desfășura în sensul unei funcționări cuplate, având drept rezultat o reabsorbție activă a sodiului, realizată printr-un schimb ionic. Pentru fiecare ion de sodiu reabsorbit, celula

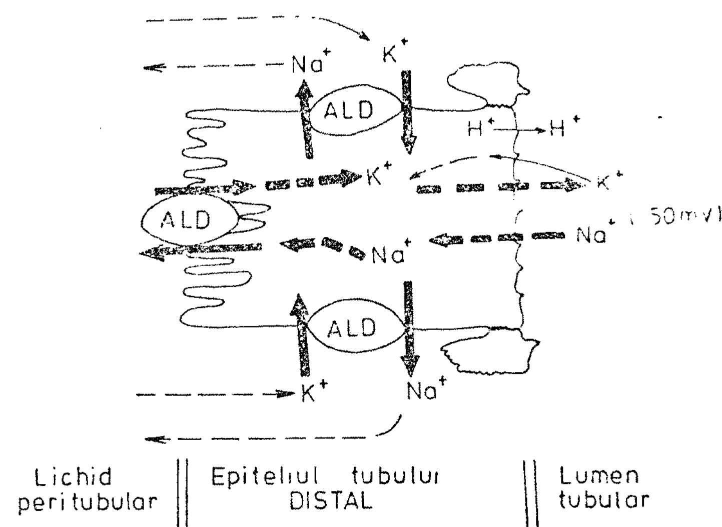


Fig. 361. Reabsorbția de Na+ în tubul distal. ALD, aldosteron.

tubulară elimină în lumen un ion de hidrogen sau un ion de potasiu. O altă caracteristică a reabsorbției distale a sodiului este și aceea că datorită ei se ajustează cantitatea de Na eliminată la exterior prin intermediul urinei. Deci, reabsorbția distală este în funcție de necesitățile de eliminare sau conservare a Na^+ în organism. Modul în care se desfășoară această reabsorbție evidențiază, în același timp, și influența pe care o exercită asupra transportului de Na timpul de contact al lichidului tubular cu epiteliul tubului distal. Dacă fluxul urinar din acest segment este mult crescut, se va scurta corespunzător și timpul aflat la dispoziția lichidului tubular pentru realizarea schimburilor ionice. În acest caz, deși osmolaritatea urinei va fi scăzută, cantitatea de sodiu eliminat prin urină va crește. Rezultatul respectiv se obține indiferent de mecanismul creșterii vitezei de circulație a lichidului tubular (diureza osmotică sau apoasă etc.).

Transportul activ al sodiului în regiunea distală a nefronului reprezintă, în același timp, unul din mecanismele principale prin care se realizează și mențin diferențele de osmolaritate între diferitele regiuni ale rinichiului. Acest gradient osmotic este absolut necesar mecanismului de concentrare și diluție a urinei. În procesul de transport al Na prin tubi către plasma sanguină intervine și renina prin octapeptidul activ — angiotensina II, care își realizează efectele atât prin mecanism direct celular, cât și indirect, prin modificări de hemodinamică (fig. 362).

Reabsorbția apei. Dacă apa se filtrează integral și fără intervenția unor mecanisme particulare la nivelul glomerului și numai în funcție de

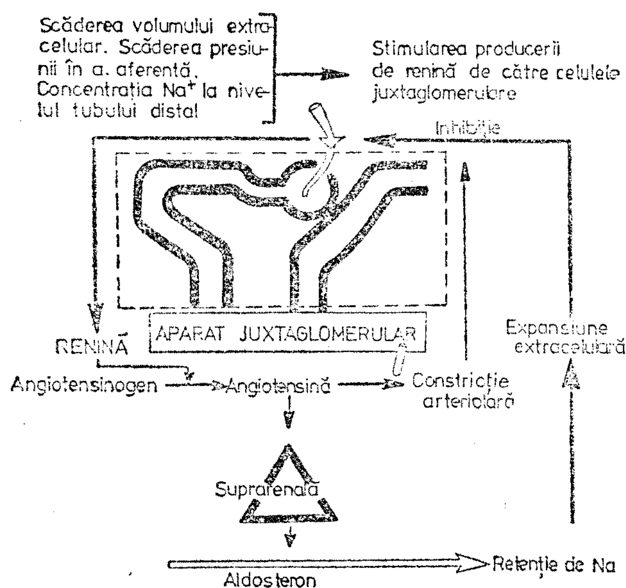


Fig. 362. Participarea sistemului renină-angiotensină la procesul de reabsorbție a Na^+ la nivelul tubului distal.

anumiți parametri fizici obligatorii, procesul de prelucrare pe care îl suportă urina primitivă de-a lungul segmentelor tubulare este mult mai complex (fig. 363).

În concepția lui Smith (1951), acceptată în parte și astăzi, în segmentul tubular proximal reabsorbția activă de sodiu este urmată de o retroresorbție pasivă (80%), dar obligatorie, a apei, care afectează 7/8 din apa filtrată. La nivelul ansei Henle se reabsorb 6% din cantitatea de apă filtrată. Se pare că reabsorbția apei se face numai la nivelul segmentului descendent al ansei. În schimb, la nivelul tubului contort distal, 9% din apa filtrată se reabsorb, iar în tubul colector 4%. Reabsorbția apei la nivelul tubului contort distal și al tubilor colectori se face în prezența ADH.

Transportul ionului de potasiu prin epiteliu tubular. Filtrat în concentrație echivalentă cu valoarea sa din plasmă, 4 mEq/l, ionul de potasiu este excretat prin urină doar în cantitate de aproximativ 15% din valoarea sa filtrată. Dacă însă se administrează unui subiect săruri de potasiu în cantitate crescută sau dacă secreția ionilor de hidrogen este inhibată, ionul de potasiu se elimină mult mai mult, ajungând până la o valoare de aproximativ două ori față de fluxul de filtrare. Aceste observații scot în evidență clar existența, alături de fenomenele de reab-

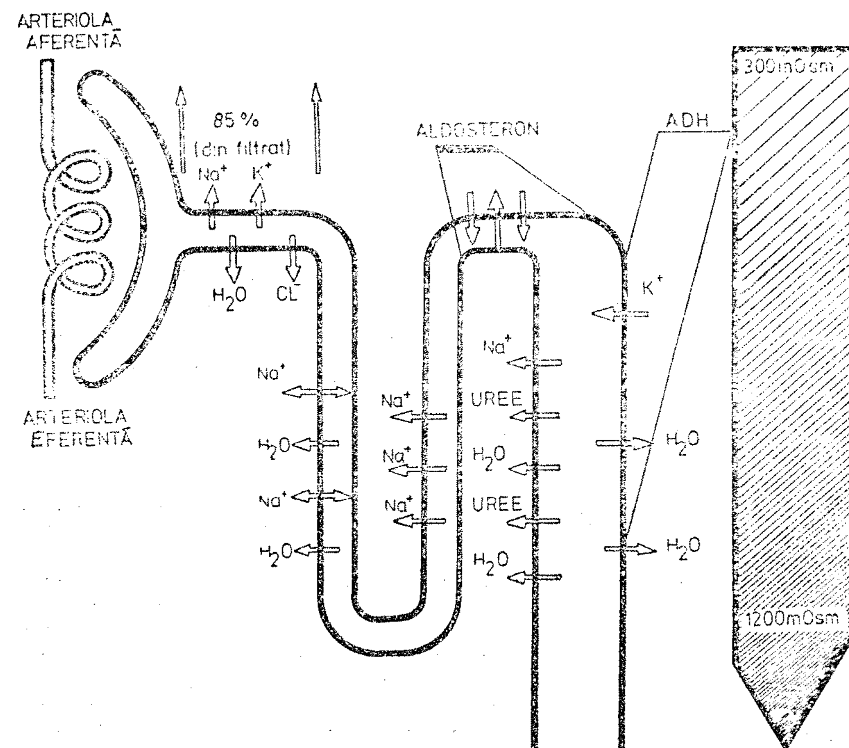


Fig. 363. Etapele de reabsorbție a apei, sodiului, potasiului și ureei de-a lungul tubului urinifer.

sorbție, și a procesului de secreție a acestui ion de-a lungul tubului urinifer (fig. 364).

Procese de reabsorbție a ionilor de potasiu au loc cu precădere la nivelul tubului contort proximal. Trecerea K^+ din urina primară prin epiteliul proximal se realizează prin fenomene de transport activ, întrucât, chiar atunci când concentrația potasiului este scăzută, acest ion este reabsorbit datorită unei forțe electrice furnizate de negativitatea relativă a lumenului tubular față de lichidul interstițial peritubular. Acest proces de reabsorbție continuă și după trecerea de tubul contort proximal, deoarece în tubul distal ajunge o mică fracțiune de K^+ filtrat (fig. 365).

La nivelul tubului contort distal, ionul de potasiu este în general secretat în urină la schimb cu ionii de sodiu. Acest proces continuă și în tubul colector, fiind rezultatul unui gradient electric ridicat, cu negativitatea în lumenul tubular, realizat de reabsorbția activă a Na^+. Acest

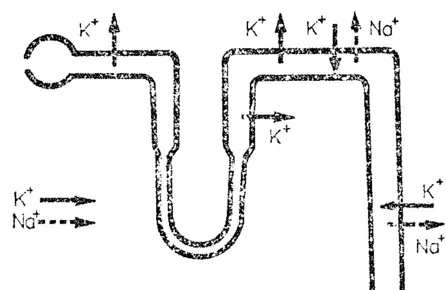


Fig. 364. Bilanțul ionului de potasiu la nivelul rinichiului.

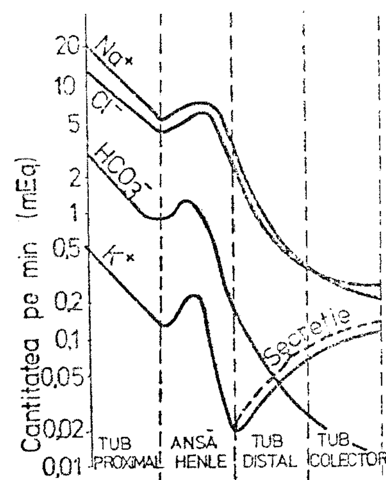


Fig. 365. Transportul principalilor electroliți de-a lungul tubului urinifer.

gradient electric determină ionii de potasiu să difuzeze în urină prin membrana celulei distale, care prezintă o mare permeabilitate pentru ionul respectiv. Singura forță care se opune este însă transportul activ de K^+ din lumenul tubular. Cantitatea de potasiu secretat de-a lungul porțiunii distale a nefronului este în funcție de balanța dintre aceste două procese. Dacă rezerva de sodiu este reabsorbită înainte de capătul nefronului, forța generată prin transportul Na^+ scade și atunci K^+ este preluat din urină în cantități foarte mari, chiar și la acest nivel.

Eliminarea K^+ la nivelul rinichiului depinde astfel de mai mulți factori:

— concentrația intracelulară a K^+ și, în mod particular, în celulele tubului renal. Eliminarea sa este, în schimb, foarte puțin influențată de nivelul potasemiei;

— cantitatea de sodiu ce trebuie reabsorbită;

— necesitățile de excreție a ionilor de hidrogen de către tubii renali. Secreția de H^+ tinde să reducă eliminarea K^+ prin reducerea gradientului creat de reabsorbția Na^+;

— capacitatea mecanismelor de schimb. Am arătat că reabsorbția activă a Na^+ la nivelul tubului distal este controlată de mineralocorticoizi. Existența unei secreții adecvate de aldosteron de către corticosuprarenală întreține acest mecanism de transport;

— toleranța pentru ionul de potasiu. Deși mecanismul prin care se realizează nu este clar, se cunoaște observația că excreția potasiului este facilitată prin administrarea repetată a acestui ion.

Transportul unor substanțe cu valoare nutritivă pentru organism. În ultrafiltratul glomerular trec din plasma sanguină numeroase substanțe cu importanță nutritivă pentru organism. Dintre acestea cităm în primul rând glucoza, mici cantități de proteine, acizi aminați, vitamine etc. În mod normal, așa cum s-a arătat mai înainte, acestea sunt în totalitate sau aproape complet reabsorbite la nivelul tubului contort proximal.

O particularitate deosebită o prezintă mecanismul de reabsorbție a proteinelor. Este cunoscut faptul că aproximativ 30 g de proteine trec prin membrana filtrantă în decurs de 24 de ore. Aceasta ar reprezenta o pierdere enormă pentru organism dacă ele nu ar fi readuse în torentul circulator. Întrucât macromoleculele proteice au dimensiuni mult prea mari pentru a putea fi transportate prin mecanisme obișnuite, trecerea lor prin membrana celulei tubului proximal se realizează prin fenomene de pinocitoză. După ce proteina a fost introdusă în citoplasma celulară prin intermediul veziculației membranare, ea este hidrolizată de către enzime specifice în aminoacizii constituenți. Acești acizi aminați sunt apoi trecuți printr-un fenomen de transport activ, la nivelul membranei polului bazal al celulei proximale, în lichidul peritubular (fig. 366).

Transportul ureei de-a lungul tubului urinifer. Datorită reabsorbției apei, prin gradient osmotic, la nivelul tubului urinifer, concentrația ureei în lichidul tubular crește, astfel încât se realizează un gradient de concentrație pentru această substanță între compartimentul intranefronal și lichidul interstițial al rinichiului. Această diferență de concentrație obligă ureea să difuzeze din interiorul tubului către interstițiul renal.

Trecerea ureei, ca de altfel și a altor substanțe prin epiteliul tubular, este dictată, pe de o parte, de cantitatea de apă reabsorbită (realizarea gradientului), cât și de permeabilitatea membranei tubulare pentru substanța respectivă.

În general, permeabilitatea membranelor celulare pentru uree este suficient de ridicată. Datorită acestui fapt, în condițiile în care se produce concentrarea acestei substanțe în lichidul tubular, ea are tendința să retrodifuzeze spre spațiul interstițial. Totuși, este cunoscut faptul că, în urina finală, ureea este mult mai concentrată decât în plasmă. Acest fenomen este rezultatul variațiilor de permeabilitate a epiteliului diferitelor segmente ale tubului urinifer (situație discutată și în cazul transportului apei) și al mecanismului de menținere a unei concentrații ridicate de uree în păturile profunde ale medularei rinichiului. Cantitatea de uree filtrată la nivelul glomerulilor renali este în funcție de fluxul de filtrare glomerulară. Din această fracție filtrată, un procent de aproximativ 30—40 este reabsorbit la nivelul tubului proximal. Procese de difuziune a ureei din urină în spațiul interstițial se petrec și la nivelul tubului distal.

Datorită dispoziției particulare a vaselor sanguine în zona medulară a rinichiului, care realizează un adevărat dispozitiv de schimburi contracurent, ureea difuzată în interstițiul zonelor profunde nu poate fi

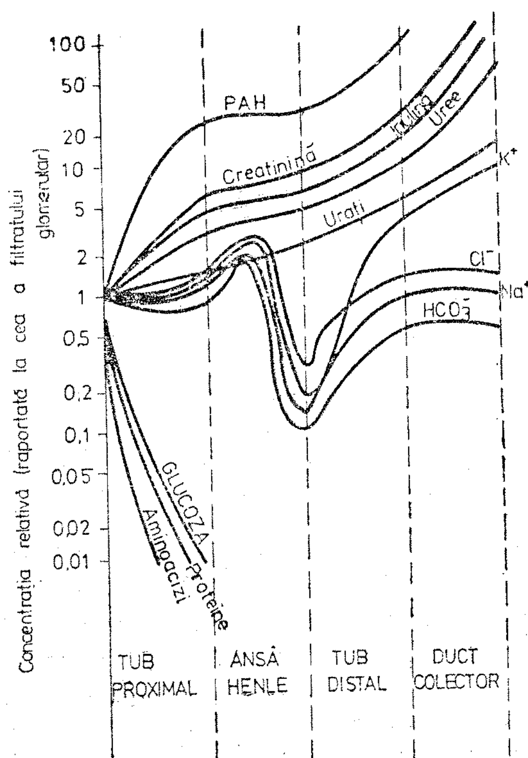


Fig. 366. Dinamica transportului unor substanțe organice și anorganice de-a lungul tubului urinifer.

reluată în torentul circulator, așa cum s-ar întâmpla în cortexul renal. Din această cauză, concentrația peritubulară a ureei în zonele medulare profunde este mult mai ridicată decât în urină. Fenomenul respectiv are consecințe funcționale deosebit de importante:

— cantitatea de uree pierdută de urină este redusă, deoarece gradientul de concentrație este redus;

— efectul osmotic al ureei din urina tubului colector este contrabalansat în cea mai mare parte de către ureea din spațiul interstițial;

— o parte din ureea intrată în ramul descendent al ansei Henle este recirculată prin sistemul tub distal-tub colector. Acest ultim proces a fost pus în evidență prin studii de micropuncție tubulară, care au arătat că urina primește de-a lungul ansei Henle o cantitate de uree echivalentă cu aproximativ jumătate din valoarea filtrată. În acest fel, o mare parte din ureea retrodifuzată din tubul colector este recirculată în tubul distal și doar o foarte mică parte este preluată de circulația sanguină a medularei.

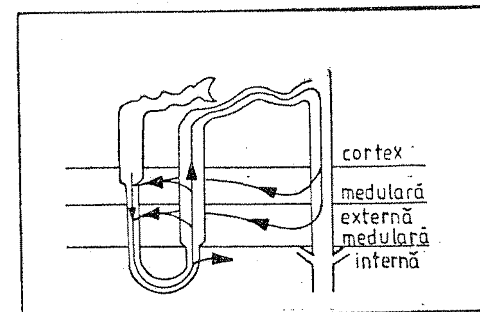


Fig. 367. Desfășurarea procesului de reciclaj medular al soluțiilor.

Reciclajul medular. Procesul de reciclare medulară este reprezentat prin intrările în brațul descendent subțire al ansei Henle de uree, potasiu, amoniac și sodiu, care provin din porțiunea groasă a brațului ascendent în cazul Na^+, Cl^-, NH_4^+, ureei și din canalul colector medular în cazul K^+ și ureei (fig. 367). În acest mod are loc o creștere a concentrației substanțelor respective în interstițiul medularei interne.

Acest reciclaj limitează, astfel, reabsorbția de Na^+, K^+ și uree și/sau favorizează secreția de NH_3 și K^+, permițând menținerea excreției unei anumite substanțe în ciuda unui debit urinar foarte scăzut în caz de restricție hidrică. De fapt, pentru substanțele transportate în canalul colector la nivelul zonei medulare interne, cum ar fi Na^+ și ureea, care sunt reabsorbite, NH_3 secretat și K^+, fie reabsorbit fie secretat, efectul variațiilor considerabile ale reabsorbției de apă (în cazul restricției hidrice sau încărcării apoase), responsabile de variațiile de concentrație în sens invers, ar putea să inducă variații importante ale transportului lor. În cazul restricției hidrice, concentrațiile luminale foarte crescute de Na^+, K^+ și uree ar putea să antreneze o reabsorbție importantă a acestor ioni, iar ionii NH_4^+ secretați ar trebui să fie în mare parte reabsorbiți.

Organismul evită aceste efecte prin posibilitatea de a realiza variații ale concentrației unei substanțe date în interstițiul medularei interne, în paralel cu concentrarea sa în lichidul tubular, în așa fel încât diferența de concentrare să rămână constantă. Deci, prin procesul de reciclare în medulara rinichiului este posibilă această ajustare de concentrare.

11.2.2.2. Mecanismele de diluție și concentrare a urinei

Faptul că rinichiul este capabil să elaboreze urină, a cărei densitate poate să varieze în limite foarte largi (1 000—1 050), a atras atenția specialiștilor în domeniul respectiv, întrucât nu există un mecanism activ (energetic) al transportului apei, iar, în același timp, orice mecanism osmotic trebuie să fie compatibil cu viața celulelor.

Dacă procesul de diluție a urinei poate fi ușor de imaginat printr-un fenomen de decuplare a reabsorbției substanțelor solvite de cea a apei,

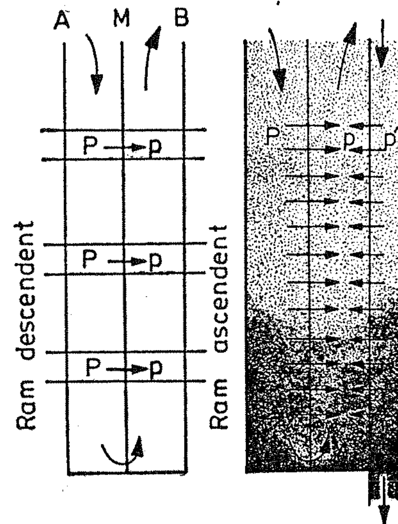


Fig. 368. Mecanismul fizic de concentrare prin contracurent. A, intrare. B, ieșire. M, difuziune membranară. P, permeabilizarea.

procesul de concentrare este departe de a fi ușor de explicat, întrucât sunt circumstanțe în care urina trebuie să fie atât de concentrată încât să se poată elimina maximum de produși nefolositori organismului și, în același timp, să se rețină cât mai multă apă.

Enunțat sub forma unei ipoteze încă din 1942 (Kuhn), „mecanismul de concentrare a urinei prin contracurent" are la bază observații de fiziologie comparată și confirmări de natură experimentală; el conține încă unele semne de întrebare legate de explicarea proceselor atât de diferențiate ce se petrec de-a lungul tubului urinifer și al celorlalte formațiuni intrarenale.

S-a observat că doar animalele care au rinichii dotați cu ansă Henle sunt capabile să realizeze o urină concentrată, iar osmolaritatea acesteia poate să ajungă la valori cu atât mai mari, cu cât această formațiune este mai bine dezvoltată (șoarecele de deșert). Dispoziția paralelă a celor două ramuri ale ansei Henle și a canalelor colectoare apropie foarte mult morfo-fiziologia renală de sistemele fizice care funcționează prin schimburi în contracurent și de multiplicare în contracurent (fig. 368).

Mecanismul fizic de concentrare prin contracurent presupune existența unui flux lichidian constant prin două tuburi comunicante despărțite de un perete permeabil la apă și impermeabil pentru solviți (*A*). Menținerea fluxului constant reclamă realizarea unei diferențe de presiune hidrostatică între capătul de adducție și cel de evacuare. Această diferență trebuie să fie cu atât mai mare, cu cât orificiul de comunicare dintre cele două ramuri este mai îngust. Practic, se poate considera că, în

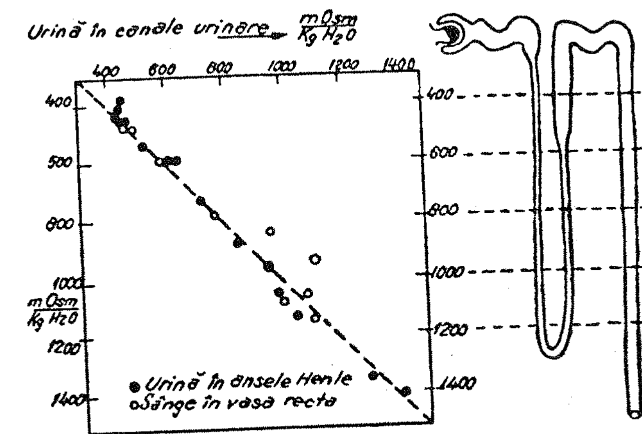


Fig. 369. Evoluția valorilor osmolarității în sens cortico-medular la nivelul parenchimului renal.

aceste condiții, presiunea este aproximativ constantă de-a lungul întregii ramuri descendente (P) și ascendente (p), dar cu valori mai mici în ramul ascendent. Datorită gradientului presional transversal, prin cloazonul M trece numai apa din compartimentul cu presiune hidrostatică mare (P) în cel cu joasă presiune (p), realizându-se o concentrare progresivă către zonele cele mai profunde ale sistemului.

Acest sistem poate fi completat cu un al treilea tub (B), lipit ramurii ascendente a sistemului „în U". Dacă și peretele lor despărțitor este permeabil numai la apă, are loc același fenomen de concentrare a soluției către zonele inferioare. Ultimul model poate fi comparat cu dispoziția ansei Henle și a tubului colector în parenchimul renal.

Ulterior, Wirz și colaboratorii au pus în evidență prin micropuncție nefronală și interstițială o creștere progresivă a osmolarității lichidiene dinspre zona corticală spre medulara profundă. S-a observat astfel că presiunea osmotică a urinei finale depinde de gradientul osmolar cortico-medular.

Osmolaritatea normală a ultrafiltratului glomerular este de 300 mOsm/l și ea se echilibrează cu presiunea osmotică a lichidului interstițial de la același nivel. Cu cât se avansează către părțile cele mai profunde ale medularei, presiunea osmotică crește, ajungând la nivelul papilei renale între 1 200—1 400 mOsm/l. Originea acestei importante creșteri a osmolarității în zonele profunde ale medularei este, în special, rezultatul transportului activ al Na^+ și Cl^-, dar și al transportului ureei și al altor ioni (fig. 369).

Menținerea gradientului de osmolaritate cortico-medular este nu numai rezultatul transportului activ de la nivelul ramului ascendent și tubului colector, ci și al diferenței de flux sanguin între diversele zone ale

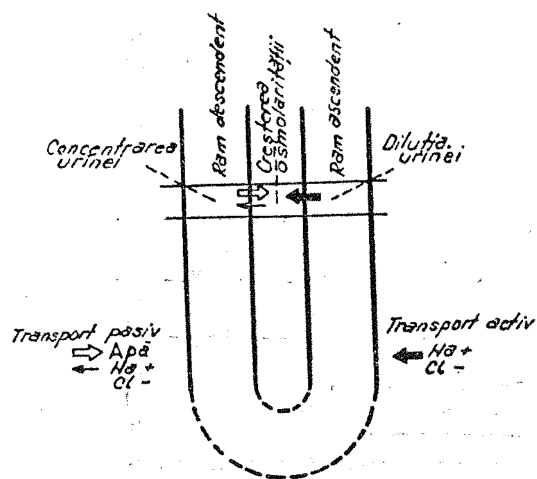


Fig. 370. Reprezentarea schematică a procesului de concentrare a urinei în ramul descendent al ansei Henle şi în interstiţiul renal.

rinichiului (1—2% din fluxul sanguin renal în medulara profundă, faţă de 80—90% în corticală), iar, pe de altă parte, şi al dezvoltării unui mecanism de contracurent la nivelul ansei Henle şi al vaselor drepte, tributare nefronilor juxtamedulari, care plonjează adânc în zona medulară (fig. 370).

Mecanismul contracurent se desfăşoară într-un sistem în care lichidul se scurge într-un tub în formă de buclă alungită, în care cele două anse sunt foarte aproape una de cealaltă, în aşa fel încât ele pot să-şi schimbe diferiţii constituenţi. Dacă schimburile între cele două fluxuri se petrec în mod adecvat, acest sistem poate să ajungă să realizeze o concentrare importantă a substanţelor la nivelul vârfului buclei. Ramul descendent al ansei Henle se consideră a fi permeabil la apă, aşa încât aceasta părăseşte lumenul tubular datorită gradientului osmolar tub-interstiţiu, realizându-se astfel concentrarea urinei către vârful ansei. Procesul de concentrare a urinei în ansă este amplificat de transportul activ al sodiului şi clorului din ramul ascendent în interstiţiu, iar, de aici, prin fenomenul de difuziune, în ramura descendentă, întrucât aceasta este permeabilă pentru ionii respectivi. Clorura de sodiu transportată în ramul descendent ajunge prin bucla ansei din nou în ramul ascendent, pentru a fi din nou transportată activ. Aceşti ioni se adaugă celor veniţi odată cu filtratul glomerular şi ajung în sistemul tubular, de unde, în aceeaşi măsură, sunt transportaţi în afara ramurii ascendente. Se observă, astfel, că nivelul clorurii de sodiu poate să crească considerabil în lichidul tubular, datorită, pe de o parte, fenomenului de retransport, iar, pe de altă parte, prin aportul constant al ionilor respectivi ca urmare a procesului de filtrare glomerulară. Acest mecanism realizat prin intermediul ansei Henle este numit „de contracurent multiplicator", întrucât de fiecare dată

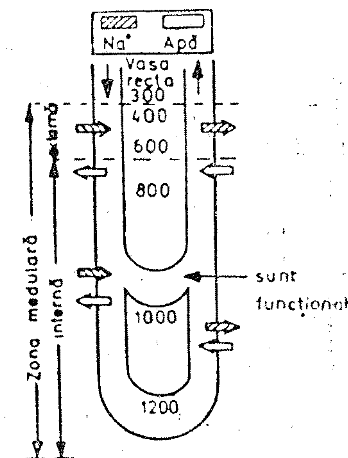


Fig. 371. Mecanismul de concentrare în vasele drepte.

când ClNa reface un tur al circuitului în ansă îşi „multiplică" concentraţia în zona medulară.

Fluxul sanguin din vasele drepte realizează, de asemenea, un sistem care funcţionează prin mecanism de concentrare prin contracurent, contribuind astfel la concentrarea clorurii de sodiu şi a ureei la nivelul medularei (fig. 371). Particularităţile circulaţiei sanguine în aceste vase determină scoaterea doar a unor cantităţi foarte mici de clorură de sodiu din interstiţiul medular, menţinându-se astfel puternicul gradient osmolar cortico-medular.

Datorită proceselor mai sus prezentate, osmolaritatea lichidului intratubular suferă modificări cantitativ-calitative la trecerea sa prin diferitele segmente ale tubului urinifer.

La nivelul tubului proximal, întrucât epiteliul tubular este permeabil în aceeaşi măsură atât pentru apă, cât şi pentru solviţi, are loc o reabsorbţie izoosmotică, aşa încât în ansa Henle intră un lichid cu osmolaritate identică (300 mOsm/l) cu a filtratului glomerular, dar cantitativ mult redusă (20% din ultrafiltrat).

În segmentul descendent al ansei Henle, osmolaritatea urinei creşte rapid datorită mai multor factori: *a*) difuziunea ionilor de sodiu şi clor din interstiţiu intraluminal; *b*) sinteza de uree şi trecerea prin difuziune în lichidul tubular; *c*) trecerea osmotică a apei din tub în interstiţiu datorită gradientului osmotic transversal. Datorită acestor fenomene la vârful ansei, volumul lichidului tubular reprezintă aproximativ 15% din cantitatea de urină primară, iar osmolaritatea este identică cu a interstiţiului (1 200—1 400 mOsm/l).

La nivelul segmentului ascendent al ansei Henle (impermeabilă pentru apă) are loc transportul activ al unei mari cantităţi de sodiu şi clor din lumen în interstiţiu, având drept consecinţă o scădere brutală a osmolarităţii urinei, până la 100—200 mOsm/l. De la acest nivel, osmolaritatea urinei depinde de procesele de reabsorbţie care au loc în segmentele distal şi colector ale tubului urinifer (fig. 372).

În condiţiile în care organismul are nevoie de apă pentru menţinerea homeostaziei hidrice, de la nivelul complexului hipotalamo-hipofizar se elaborează hormon antidiuretic (ADH), care, ajungând la nivel tubular, permeabilizează porţiunea distală şi tubul colector pentru apă. Lichidul care părăseşte ramul ascendent al ansei Henle pierde rapid cantităţile mari de apă şi se echilibrează osmotic cu interstiţiul, aşa încât în tubul colector urina ajunge cu o concentraţie de 300 mOsm/l. Volumul

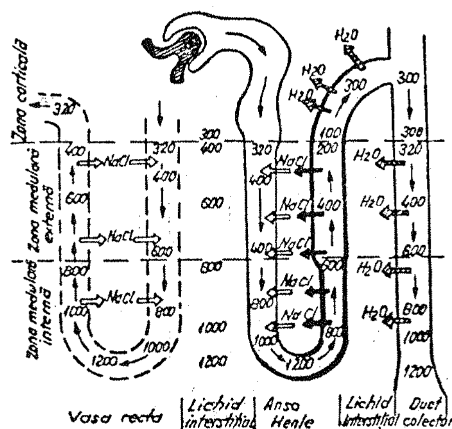


Fig. 372. Schemă privind mecanismul de concentrare a urinei prin contracurent multiplicator.

de aproximativ 5% din ultrafiltratul glomerular, reprezentând urina care abordează tubul colector, traversează prin intermediul acestuia zone cu osmolaritate din ce în ce mai crescută ale medularei și se echilibrează aproape perfect prin trecerea apei din lumen în interstițiu, astfel că urina finală ajunsă la nivelul papilei renale este concentrată (1 200 mOsm/l) și reprezintă doar 0,5—1% din valoarea ultrafiltratului glomerular.

În cazul în care organismul are un exces de apă, hormonul antidiuretic nu mai este eliberat de neurohipofiză în torentul sanguin, așa încât urina care ajunge în tubul distal cu o osmolaritate de 100—200 mOsm/l nu va mai pierde apa. Concomitent se pot reabsorbi activ, în continuare, mici cantități de sodiu și alte substanțe, producând o scădere și mai accentuată a osmolarității urinei finale, care poate ajunge în unele cazuri la aproximativ 70 mOsm/l. Hiperhidratarea determină însă și o scădere a gradientului de osmolaritate cortico-medular, o creștere a volumului sanguin, a debitului de filtrare glomerulară, a fluxului lichidului tubular și a sângelui prin vasele drepte, contribuind în ansamblu la eliminarea unei cantități mari de urină finală care are, astfel, și o concentrație scăzută.

Clorura de sodiu nu este singura substanță care participă la realizarea gradientului osmolar cortico-medular. Ureea atinge valori ridicate la nivelul medularei, însă printr-un mecanism diferit de recirculare din tubul colector în interstițiu, și ramul ascendent al ansei Henle, producându-se astfel o concentrare până la 300 mOsm/l față de 4,5 mOsm cât există în ultrafiltratul glomerular.

Procesul de concentrare a ureei nu este numai factor de participare la producerea gradientului cortico-medular, ci reprezintă un mijloc de eliminare a unor cantități mari de uree, care s-ar putea concentra și prin alt mecanism încă necunoscut.

Capacitatea de concentrare și diluție a urinei poate să fie afectată în anumite circumstanțe:

— imposibilitatea echilibrării osmotice a lichidului tubular cu interstițiul medular;

— modificarea transportului de sodiu în ramul ascendent al ansei Henle;

— modificarea fluxului lichidian la nivelul tubilor contort distal și colector;

— schimbarea fluxului sanguin în zona medulară;

— modificarea cantității de uree acumulată în interstițiul medular.

11.3. PARTICIPAREA RINICHIULUI LA MENȚINEREA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Întreținerea vieții și mai ales fenomenele legate de desfășurarea în bune condiții a activității celulare reclamă în mod indispensabil menținerea constantă a reacției mediului intern (pH=7,35—7,45). De aceea, orice variație cât de mică către aciditate sau alcalinitate a pH-ului este contracarată imediat prin intermediul sistemelor tampon care acționează la nivelul lichidelor circulante ale organismului și, în mod particular, în plasma sanguină.

Sistemele tampon discutate la capitolul de sânge reprezintă însă mecanisme temporare și, adesea, de eficacitate incompletă în restaurarea pH-ului extracelular. Datorită intervenției acestor mecanisme, hidrogenul metabolic este redistribuit în organism sub forma tamponată, însă balanța sa, cât și conținutul ionului respectiv rămân neschimbate până la intervenția rinichiului. Întotdeauna trebuie să avem în vedere că, în mod normal, în organism există permanent o tendință spre acidoză. Această acidoză este rezultatul proceselor de catabolism celular, având drept urmare apariția acizilor fosforic, sulfuric, lactic, beta-oxibutiric etc. Acești produși reclamă pentru neutralizare aproximativ 150—200 mEq de baze pe zi, mai ales sub formă de bicarbonat. Rinichiul compensează excesul de acizi formați, excretându-i și, în același timp, recuperând bazele. Din această cauză, în marea majoritate a cazurilor, pH-ul urinei este acid (pH=6,2—6,5).

Există mai multe mecanisme prin care rinichiul efectuează excreția de acizi și conservarea bazelor:

— secreția tubulară a ionului de hidrogen;

— reabsorbția aproape totală a bicarbonatului;

— acidifierea sărurilor fosfatice din sistemul tampon fosfat disodic-fosfat monosodic;

— excreția de amoniac.

11.3.1. SECREȚIA TUBULARĂ A IONULUI DE HIDROGEN

Secreția ionului de hidrogen în lichidul tubular se realizează continuu de-a lungul întregului tub urinifer. Astfel de procese au fost puse în evidență atât la nivelul celulelor epiteliale din tubii contorți proximal și distal, cât și în celulele tubului colector.

Mecanismul intim prin care ionul de hidrogen este trecut din citoplasma celulei epiteliale în lumenul tubular este încă necunoscut. Se semnalează însă un aspect particular al acestui fenomen, și anume capacita-

tea maximă a celulei tubului colector de a expulza H^+ împotriva unui puternic gradient de concentrație. Astfel, secreția hidrogen-ionilor continuă în acest sector chiar atunci când în urină ionii respectivi se găsesc de o mie de ori mai concentrați decât în lichidul extracelular. Exprimat în valori de pH, procesul poate fi observat până când aciditatea urinei ajunge la pH=4,5. De fapt, aceasta reprezintă și limita maximă a epiteliului tubular de secreție a ionilor de hidrogen.

Din cantitatea de ioni de hidrogen secretați către rinichi, 80—85% se elimină la nivelul tubului contort proximal, deși maximum de concentrare a ionului respectiv în urina tubului proximal este de trei ori mai mare decât în lichidul interstițial, iar pH-ul poate să scadă doar cu 0,4—0,5 unități față de filtratul glomerular. Capacitatea tubului distal de a secreta ioni de hidrogen este intermediară între cea a tubului proximal și a celui colector. Ionul de hidrogen este trecut în lumenul tubular în schimbul ionului de sodiu, existând o competiție cu ionul de potasiu. Secreția ionului de hidrogen este reglată și de concentrația bioxidului de carbon din lichidul extracelular. Între aceste fenomene există o relație de directă proporționalitate.

Pitts (1958) a arătat că transferul de H^+ spre lumenul tubular se efectuează secundar reabsorbției active de Na^+. Transferul activ al Na^+ creează un exces de sarcini negative în tub și un exces de sarcini pozitive în celula tubulară. Acest dezechilibru electro-chimic este contracarat fie prin eliminarea de H^+ în tub, fie prin reabsorbția de Cl^- din lumen în celulă. În aceste condiții, prezența clorului în cantitate scăzută la nivelul filtratului glomerular va stimula eliminarea de H^+, constituind, în această situație, singurul mecanism de reechilibrare a electroneutralității.

În acest proces se pare că mecanismul fundamental îl constituie capacitatea tubului renal de a elimina direct ionul de hidrogen, fie ca atare, fie, mai ales, sub forme combinate de clorură de amoniu.

11.3.2. REABSORBȚIA DE BICARBONAT LA NIVELUL RINICHIULUI

În mod normal, toată cantitatea de ion bicarbonic filtrată este reabsorbită (aproximativ 5 000 mEq/24 h). Această reabsorbție implică un schimb între ionii de hidrogen secretați de celulele tubulare și ionii de sodiu din urină.

Ionii de H^+ sunt disponibili în celula tubulară, întrucât anhidraza carbonică de la acest nivel convertește CO_2 (produs de catabolism prezent în toate celulele) și apa în acid carbonic. Acidul carbonic disociază în H^+ și HCO_3^-. Ionul de hidrogen trece din celula tubulară în lumen, se combină cu ionul bicarbonat din urina tubulară și formează acidul carbonic. Reacția de formare a acidului carbonic în lumenul tubular este catalizată tot de anhidraza carbonică, prezentă la nivelul membranei polului apical al celulelor tubului contort proximal. Acidul carbonic se descompune în apă și CO_2. Apa se pierde cu urina, iar CO_2 reintră în celula tubulară printr-un proces pasiv de difuziune de-a lungul unui gradient de concentrație. Concomitent, Na^+ trece din fluidul tubular în celulele tu-

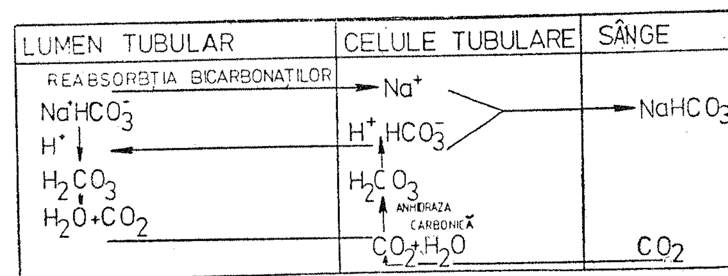


Fig. 373. Participarea rinichiului la menținerea echilibrului acido-bazic prin mecanismul de reabsorbție a bicarbonatului.

bulare, unde se combină cu anionii bicarbonat prezenți aici spre a forma bicarbonatul de sodiu, care trece spre lichidul peritubular și, de aici, în plasmă. Această recuperare de bicarbonat are rol de conservare a concentrației sale plasmatice. Ionul bicarbonic prezent în sângele venos renal nu este însă identic cu cel filtrat la nivelul glomerulilor, ci doar rezultanta cantitativă este egală, ca și cum s-ar fi efectuat resorbția bicarbonatului filtrat (fig. 373).

11.3.3. SISTEMUL TAMPON FOSFAT DISODIC—FOSFAT MONOSODIC

La nivelul tubului distal și al tubilor colectori, fosfatul disodic și alte substanțe tampon filtrate glomerular acceptă ionii de H^+, care sunt secretați în mod activ în competiție cu K^+, și oferă în schimb ioni de sodiu, care sunt reabsorbiți.

În urina tubulară, fosfatul disodic se disociază ($Na_2HPO_4 \rightleftarrows Na^+ + NaHPO_4^-$), Na^+ se deplasează în celulă, în timp ce H^+ se deplasează spre lichidul tubular unde, unindu-se cu fosfatul monosodic, formează o sare fosfatică dihidrogenată (NaH_2PO_4), care este excretată (fig. 374).

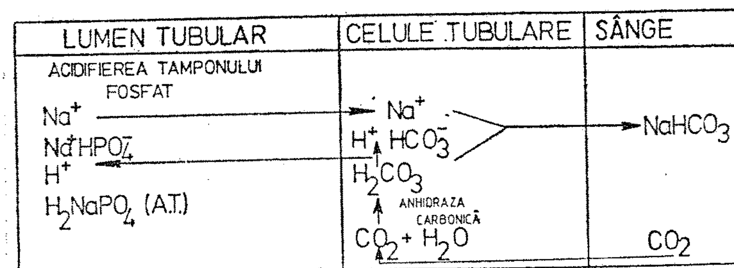


Fig. 374. Reprezentarea schematică a intervenției sistemului fosfat disodic—fosfat monosodic la acidifierea urinei. A.T., acidifiere totală.

Fosfatul disodic este cel mai important sistem tampon urinar datorită cantității sale crescute în lichidul tubular, cât și constantei sale de disociere (pk=logaritmul cu semn schimbat al constantei de disociere=6,8), ceea ce situează zona optimă de acțiune la nivelul pH-ului urinar. Întrucât numai unul din cei doi ioni de Na^+ ai fosfatului disodic este reabsorbit și înlocuit cu H^+, se poate deduce că pH-ul fosfatului monosodic se situează sub limita fiziologică a pH-ului urinar la om. Așa se explică de ce atunci când toată cantitatea de fosfat disodic a fost utilizată, iar secreția de H^+ se produce în continuare, are loc scăderea mai departe a pH-ului urinar, titrându-se substanțe tampon urinare secundare cu pk coborât, cum ar fi creatinina (pk=4,97), beta-hidroxibutiratul (pk=4,5) etc.

11.3.4. SECREȚIA DE AMONIAC

Unul din mecanismele principale prin care rinichiul asigură menținerea echilibrului acido-bazic al organismului este constituit de posibilitatea tubilor renali de a sintetiza amoniacul și de a excreta acizii ca săruri de amoniu, economisind astfel bazele fixe.

Amoniacul este format în celula tubulară, având drept sursă principală glutamina, care, prin azotul său aminic, este capabilă să pună în libertate NH_3. De altfel și azotul său aminic, după cum și cel al alaninei, glicocolului, acidului glutamic sunt surse importante de amoniac.

Calea formării de amoniac în celula tubulară constă în conversiunea glutaminei în glutamat și amoniac. Reacția este catalizată de glutaminaza I. Se pare însă că intervin și alte aminoxidaze ce eliberează amoniac din glicocol, alanină, leucină, histidină (fig. 375).

S-a sugerat prezența unui mecanism de *feed-back* în celula tubulară, pe baza observației că producția de amoniac renal scade dacă în celula tubulară crește concentrația de amoniac și glutamat.

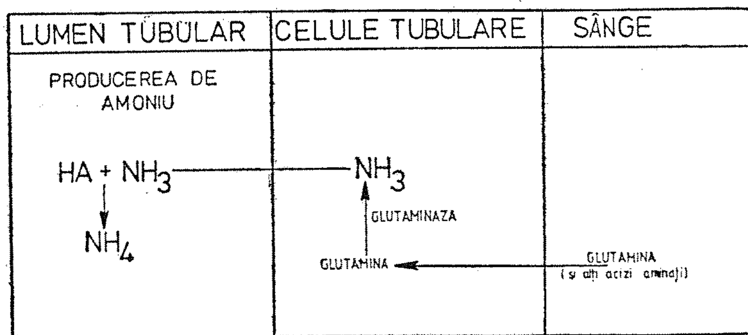


Fig. 375. Sinteza de amoniac la nivelul celulei tubulare și eliminarea sa urinară sub forma sărurilor de amoniu.

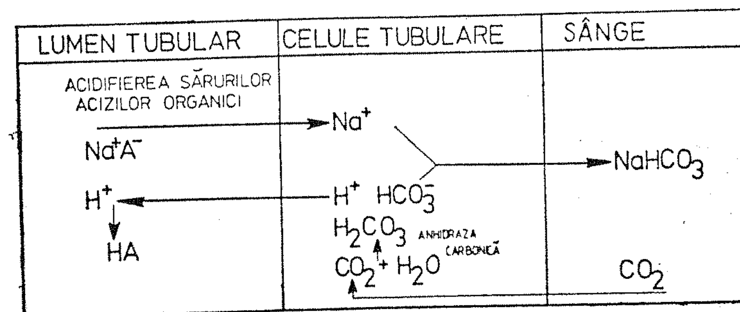


Fig. 376. Mecanismul de acidifiere a urinei prin intermediul sărurilor acizilor organici.

Amoniacul eliberat difuzează pasiv din celulă prin membrana acesteia în ambele sensuri, în funcție de gradientul de concentrație.

S-a stabilit că amoniacul trece în fluidul tubular de-a lungul întregii lungimi a tubului urinifer și că la nivelul ansei Henle există un grad de retrodifuziune a acestuia. Deci, din cauza difuzibilității particulare a amoniacului, este dificil să se precizeze exact care celule îl produc.

În lichidul tubular acid, amoniacul se unește cu un ion de hidrogen și se formează ion de amoniu (NH_4^+), care este excretat sub formă de clorură de amoniu ($ClNH_4$). Convertirea amoniacului în ion de amoniu la nivelul tubului urinifer se realizează conform echilibrului Henderson-Hasselbach. Ionii de amoniu, fiind nedifuzibili, sunt blocați în lichidul tubular și eliminați în mod obligatoriu cu urina.

Secreția de amoniac este cu atât mai mare, cu cât lichidul tubular conține mai puțini fosfați sau bicarbonați și cu cât reabsorbția de Na^+ este mai intensă, iar puterea de secreție a K^+ mai limitată.

Din cele discutate până acum se remarcă intervenția directă sau indirectă a bicarbonaților în cadrul tuturor mecanismelor renale de reglare a pH-ului.

În acidoză, toate cele trei mecanisme reglatoare sunt exacerbate. Se admite că gradientul de concentrație al H^+, pe care-l poate realiza tubul renal între sângele capilarelor peritubulare și urină, este de maximum 100/l, astfel încât pH-ul urinar minim devine 4,4—4,5 față de 7,35—7,45 al plasmei (fig. 376).

În acidoză, excreția de bicarbonat scade sau dispare, aciditatea titrabilă a urinei și excreția de Cl^- cresc, iar excreția de cationi scade.

În caz de alcaloză, urina poate atinge valori de pH până la 7,8 cu excepția alcalozei prin depleție potasică, când pH-ul urinar poate rămâne scăzut. Excreția de bicarbonat și cationi (Na^+ și K^+) crește, iar cea de săruri de amoniu scade. Aciditatea titrabilă și excreția de Cl^- scad, de asemenea.

11.3.5. LIMITELE INTERVENŢIEI RINICHIULUI ÎN MENŢINEREA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Cantitatea totală de substanţe tampon existentă în întregul organism se cifrează la aproximativ 1 000 milimoli. Dacă toată această rezervă ar fi epuizată instantaneu prin injectarea de substanţe acide sau alcaline, rinichii ar putea să readucă pH-ul mediului intern la valorile iniţiale în 10—20 de ore. Viteza de desfăşurare a mecanismului prin care rinichiul intervine în reglarea concentraţiei ionilor de hidrogen nu este prea mare, în schimb mecanismele renale au capacitatea de a funcţiona până când reacţia mediului intern revine la valorile de fond. În mod obişnuit, rinichii sunt capabili să îndepărteze zilnic din organism 500 milimoli de sarcini acide sau bazice.

11.4. FUNCŢIA ENDOCRINĂ A RINICHIULUI

În ultimele decenii, au fost semnalate tot mai multe date care au pus în evidenţă faptul că la nivelul rinichiului sunt diferenţiate anumite structuri care au rol de a secreta unele substanţe cu proprietăţi hormonale. Sunt aceste principii substanţe cu rol de hormoni locali sau generali? În rândurile ce urmează vom încerca să prezentăm succint anumite aspecte ale acestor observaţii, lăsând cititorului şi, mai ales, timpului să tranşeze exact asupra rolului lor în organism. Până în prezent, sunt unanim acceptaţi ca produşi secretaţi la nivelul rinichiului: renina, factorul vasodilatator — medulina, eritropoietina şi kininogeninele. În deceniul trecut au apărut şi unele cercetări care considerau că transportul ionului de sodiu la nivelul tubului proximal ar fi controlat de un anumit hormon, numit natriferina. Datorită capacităţii de sinteză şi eliberare a acestor substanţe se atribuie rinichiului rol de glandă endocrină.

11.4.1. RENINA

Observaţii sistematice în legătură cu eliberarea reninei de către rinichi au apărut după descoperirea de către Tigersted şi Bergman (1898) a unei substanţe presoare în extractul renal de iepure. Aceşti cercetători au denumit principiul respectiv *renină*.

Renina este o enzimă proteolitică, cu structură glicoproteică (g.m. 37 326), elaborată la nivelul aparatului juxtaglomerular, descrisă de Goormaghtigh (1939).

Este stabilit în prezent că renina se elaborează la nivelul celulelor granulare juxtaglomerulare, dar că eliberarea sa în torentul circulator poate să fie rezultatul stimulilor veniţi de la nivelul diverselor formaţiuni ale aparatului juxtaglomerular.

Renina, eliberată în sângele circulant, iniţiază o cascadă de reacţii metabolice (transformarea angiotensinogenului în angiotensină I inactivă şi a acestuia în angiotensină II de către enzima de conversie), întrucât ea nu este activă ca atare, ci prin intermediul angiotensinei II (fig. 377).

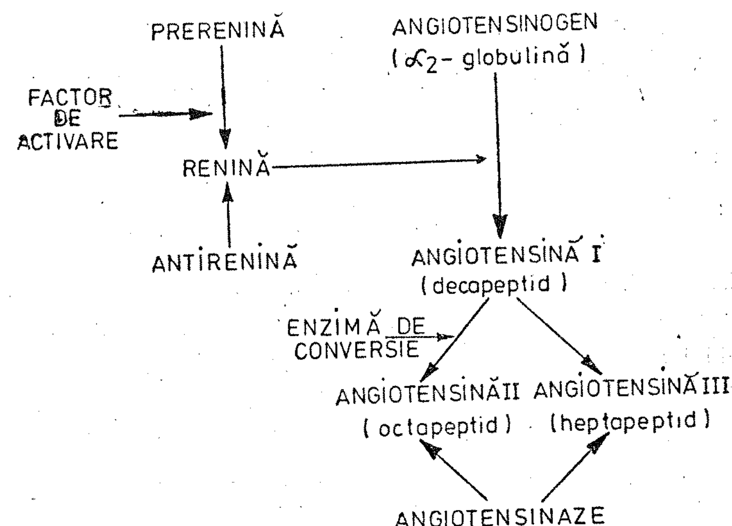


Fig. 377. Elementele componente ale sistemului renină-angiotensină.

Complexitatea sistemului renină-angiotensină a crescut mult din momentul în care s-au evidenţiat adevărate sisteme *renin-like* şi în alte organe. Astfel de substanţe *renin-like*, denumite izorenine, au fost semnalate în glanda submaxilară, uter şi placentă, lichidul amniotic, limfă, peretele arterelor şi miocardului, ţesutul nervos şi mai ales în glandele hipofiză şi epifiză.

Există o secreţie de fond a reninei? Răspunsul este afirmativ, pentru a întreţine fenomenul de autoreglare a funcţiilor glomerulo-tubulare. De altfel, există numeroase date care atestă o reninemie a cărei valoare este însă foarte variabilă, de 3—9±7 ng Ang II/l/min. Această valoare de bază suferă anumite ajustări în funcţie de modificările ce apar la nivelul nefronului.

Reglarea secreţiei de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular se realizează prin intermediul mai multor factori:

— fluxul sanguin renal;
— variaţiile sodiului plasmatic şi urinar;
— volumul sanguin total;
— modulaţii ale activităţii nervoase vegetative.

Rolul sistemului renină-angiotensină. Studiile privind implicaţiile sistemului renină-angiotensină au fost urmărite mai ales prin injectarea principiului activ — angiotensina II, şi aceasta în doze farmacologice. În urma acestor cercetări s-a ajuns la concluzia că angiotensina are două acţiuni principale, efect vasoconstrictor şi aldosterono-eliberator. Impedimentele ivite atunci când s-a încercat să se urmărească efectele angiotensinei injectate în circulaţia generală asupra funcţiei renale au făcut

ca acest rol să fie dificil de precizat. Acest fapt se datorește mai ales polarizării atenției asupra implicațiilor eventuale ale sistemului respectiv în hipertensiunea arterială și în tulburările hidroelectrolitice prin veriga corticosuprarenală-aldosteron. Alături de aceste date, prezența elementelor sistemului renină-angiotensină și în alte structuri decât rinichiul au determinat pe diverși autori să descrie o serie de alte efecte, cum ar fi cele asupra miocardului, în evoluția sarcinii, a senzației de sete, a echilibrului hidroelectrolitic neuronal și general etc.

Angiotensina este cea mai puternică substanță vasoconstrictoare cunoscută. Efectul său constrictor întrece până la 40—100 de ori acțiunea noradrenalinei. Efectul cardio-vascular al angiotensinei se realizează atât prin mecanism direct de acțiune asupra acestor structuri, cât și prin efect indirect, mediat pe cale reflexă de sistemul nervos vegetativ. Polipeptidul acționează predominant la nivelul arteriolelor, în teritoriul precapilar, determinând creșterea rezistenței periferice și scăderea fluxului sanguin în teritoriul respectiv. Acțiunea vasoconstrictoare este mai puternică în teritoriul splanhnic, piele și rinichi decât la nivelul vaselor din mușchi, creier și inimă. În funcție de capacitatea de răspuns diferită la angiotensină a arterelor s-a preconizat testul Kaplan-Silah, în diagnosticul diferențial al hipertensiunii arteriale.

Sistemul simpatico-adrenergic eliberator de catecolamine este stimulat de angiotensină atât la nivel periferic, cât și prin mecanism central, prin intermediul ariei postrema. Efecte stimulatoare similare sunt descrise și în cazul ganglionilor vegetativi și al medulosuprarenalei.

Numeroase date au demonstrat că angiotensina II prezintă efecte aldosteron-eliberatoare directe. Între secreția de renină și aldosteron există relații de directă proporționalitate. Efectul respectiv apare la doze inferioare celor presoare, așa încât unii autori atribuie angiotensinei rol de hormon aldosteronotrop.

Alături de intervenția sistemului renină-angiotensină la menținerea homeostaziei hidroelectrolitice a organismului prin modificări ale funcției renale, există date în literatură care atestă și rolul dipsogen al angiotensinei II. După injectarea acestui polipeptid activ în circulația generală, ventriculii cerebrali laterali sau diverse alte structuri nervoase (în mod particular hipotalamusul), s-a observat apariția senzației de sete și ingerarea unei mari cantități de apă.

Musculatura netedă extravasculară este stimulată, mai ales *in vitro*, pe cale indirectă ganglionară. Asupra mușchiului uterin, angiotensina acționează însă prin mecanism direct, predominant muscular.

Mecanismul intim de acțiune al angiotensinei este însă insuficient cunoscut. Acțiunea proprie asupra musculaturii netede vasculare, uterine și intestinale se datorește afinității pentru o categorie de receptori specifici (A_1 și A_2).

La nivel celular, angiotensina acționează atât prin formarea de cAMP, cât și prin stimularea transportului activ de ioni de-a lungul membranelor celulare. O acțiune stimulatoare a creșterii celulelor musculare cardiace și vasculare a fost recent demonstrată pe culturi de țesuturi.

În afara acțiunilor proprii, angiotensina exercită o serie de efecte mediate de către catecolamine și aldosteron.

Din datele noastre experimentale rezultă că sistemul renină-izorenină-angiotensină se comportă ca un sistem hormonal unitar. Diverșii excitanți fiziologici (ischemie, hiponatremie, hipovolemie, hipotensiune etc.) determină eliberarea de renină și izoenzime tisulare, urmată de creșterea conținutului în angiotensină producătoare de efecte vasculare, metabolice și comportamentale generale, ce se întregesc și se completează reciproc. Proprietățile vasoconstrictoare, antidiuretice, catecolamino- și aldosteronoeliberatoare periferice ale angiotensinei sunt întregite de reacțiile presoare, dipsogene și ADH-eliberatoare centrale. Prin modificările vasculare, volemice și hidroelectrolitice astfel realizate, sistemul renină-izorenină-angiotensină adaptează nu numai conținătorul la conținut, ci și conținutul la conținător.

Așadar, în afara participării sale la autoreglarea circulației locale (renale), sistemul renină-izorenină-angiotensină îndeplinește rolul unui sistem hormonal general care contribuie pe căi multiple centrale și periferice la menținerea balanței hidrosaline și asigurarea homeostaziei circulatorii.

Dacă rolul fiziologic al sistemului renină-angiotensină este insuficient precizat, literatura de specialitate abundă în date privind implicațiile sale fiziopatologice.

Prin acțiunea vasoconstrictoare, aldosteronoeliberatoare și stimulatoare a sistemului adreno-simpatic, sistemul renină-angiotensină determină creșterea rezistenței periferice și a volemiei, generând astfel hipertensiunea arterială. Creșterea presiunii arteriale poate să apară fie ca reacție compensatoare tranzitorie în caz de hipotensiune, hipovolemie sau ischemie renală, fie ca fenomen permanent întreținut de alterarea morfo-funcțională a parenchimului renal și a arborelui vascular.

În afară de implicațiile prin efecte vasoconstrictoare în diferitele sindroame hipertensive, sistemul renină-angiotensină participă și prin perturbarea secreției normale de aldosteron. Activitatea reninei plasmatice prezintă valori crescute în diversele forme de hiperaldosteronism secundar însoțite de hipertensiune și edeme.

Sistemul renină-angiotensină este implicat și în apariția diverselor tulburări generatoare de disgravidii.

Descoperirea sistemului renină-angiotensină, deși a contribuit la clarificarea asocierii bolilor renale cu cele cardio-vasculare, conține încă suficiente necunoscute. Noi aspecte fizico-farmacologice indică utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie în tratamentul bolilor cardio-vasculare.

11.4.2. ERITROPOIETINA

Cercetări întreprinse la începutul secolului nostru, reluate în ultimii ani, au precizat că în urma hipoxiei apare în circulația generală un factor care are rolul de a stimula eritropoieza. Acest factor a fost numit factor stimulator al eritropoiezei (ESE) sau *eritropoietina*. Ulterior, au apărut numeroase constatări în care s-a precizat că eritropoietina este

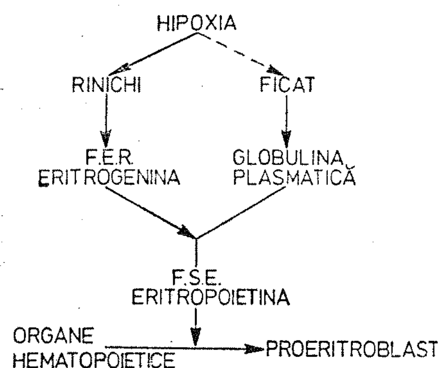


Fig. 378. Reprezentare schematică privind formarea și efectele eritropoietinei. F.S.E., factorul de stimulare a eritropoiezei. F.E.R., factorul eritropoietic renal.

capabilă să stimuleze formarea de globule roșii atât la animalele normale, cât și la acelea cu hematopoieză deficitară.

S-a precizat apoi că eritropoietina este produsă în cea mai mare parte la nivelul rinichiului. Această constatare a fost făcută ca urmare a unor observații realizate pe bolnavi cu diferite afecțiuni renale însoțite de anemie ca, de altfel, și la animale cu binefrectomie. De asemenea, s-a observat că extractul renal obținut de la animale în hipoxie prezintă o activitate de stimulare a eritropoiezei.

Cercetările făcute în urmă cu zece ani au adus noi date privind elucidarea naturii și rolul acestui factor renal. Substanța respectivă este prezentă în fracția microzomală renală. Ea are proprietăți enzimatice, întrucât din interacțiunea sa cu un substrat proteic plasmatic (globulină plasmatică sau serică) rezultă eritropoietina (F.S.E.) (fig. 378), având ca precursor eritrogenina.

Se pare că eritropoietina este formată de întregul parenchim renal, deoarece studiile de urmărire a distribuției acestei substanțe în cortexul renal sau în zona medulară nu au pus în evidență deosebiri semnificative. Eritropoietina se sintetizează continuu la nivelul rinichiului și aceasta datorită faptului că în mod normal există o stare de hipoxie relativă a tubilor renali. Dacă la unele specii de mamifere, rinichiul reprezintă singura sursă de eritropoietină (câine), pentru alte specii (om, șobolan, iepure) s-au descris și alte țesuturi responsabile de secreția acestui factor.

Din datele prezentate rezultă că eritropoietina reprezintă o verigă a unui sistem tisular activat de hipoxie. Mai mult, s-a descris ulterior și un factor inhibitor care ar avea efect de blocare a eritropoietinei.

Referitor la mecanismul de formare, cât și la efectele eritropoietinei s-a încercat o analogie cu sistemul renină-angiotensină și plasmakinine. Eritropoietina s-ar produce, ca și angiotensina și plasmakininele biologic active, în urma reacției enzimatice asupra unei globuline plasmatice.

De asemenea, se poate afirma că eritropoietina face parte din grupul polipeptidelor plasmatice biologic active. Stimularea eritropoiezei prin eritropoietină determină creșterea volumului globular sanguin, în timp ce angiotensina și plasmakininele intervin în reglarea volumului plasmatic.

11.4.3. FACTORUL VASODILATATOR RENAL (MEDULINA)

Concomitent cu datele experimentale privind implicațiile rinichiului în apariția unor sindroame de hipertensiune arterială s-a ivit și supoziția opusă, adică a intervenției acestui organ ca protector al creșterii presiunii arteriale. Studii ulterioare au pus în evidență, în extractele de zonă medulară renală, unele fracțiuni de natură lipidică care erau dotate cu aceste proprietăți. Principiul activ a fost numit *„lipid renomedular antihipertensiv"* (LRAN), pentru ca Lee (1967) să îl denumească „medulina", întrucât factorul antihipertensiv reno-medular lipidic este format în medulara rinichiului.

Întrebarea care s-a ridicat a fost dacă acest principiu format la nivelul rinichiului are rol asupra organului formator sau acționează ca un agent umoral. Cei mai mulți cercetători au ajuns la concluzia că medulara rinichiului este structura care conferă acestui organ funcția antihipertensivă.

În zona medulară renală s-au pus în evidență celule interstițiale încărcate cu lipide. Acestea au caracterele unor celule secretoare și sunt în strânsă legătură cu vasa rectae și tubii uriniferi. Faptul că celulele respective au proprietăți secretoare și că încărcarea lor cu lipide variază a atras atenția asupra posibilităților ca acestea să aibă rol în producerea și eliberarea de LRAN.

La nivelul rinichiului s-au pus în evidență mai multe tipuri de prostaglandine. Scheletul tuturor acestor substanțe are la bază structura chimică a unui acid gras polinesaturat cu 20 de atomi de carbon, acidul prostanoic (fig. 379).

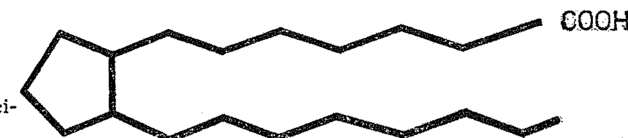


Fig. 379. Structura acidului prostanoic.

În cercetările sale privind natura chimică a medulinei, Lee a constatat că aceasta este alcătuită din mai mulți componenți de natură lipidică, printre care PGE_2 și $PGF_{1\,alfa}$ și PGA_2. Dintre acestea, acțiunea vasomotorie cea mai marcată o prezintă PGE_2. Studii ulterioare au precizat că în zona medulară a rinichiului se găsesc și alte prostaglandine, cum ar fi $PGF_{2\,alfa}$. În același timp, s-a constatat că și în zona corticală se găsesc cantități foarte mici de prostaglandine.

Odată sintetizate la nivelul rinichiului, prostaglandinele sunt imediat catabolizate enzimatic. S-au descris două sisteme enzimatice de inactivare a prostaglandinelor atât în plămân, cât și la nivelul rinichiului. Unul dintre acestea este 15-hidroxiprostaglandin dehidrogeneza, fiind cea mai activă, iar al doilea determină reducerea dublei legături între C_{13} și C_{14}. Prostaglandinele sintetizate la nivelul regiunii medulare renale pot să apară și în circulația generală.

Efectele biologice ale prostaglandinelor reno-medulare. Fiind incluse în grupul biocatalizatorilor, prostaglandinele acționează în doze foarte mici, de ordinul nanogramelor (1×10^{-9} g). Acțiunea lor diferă ca sens și intensitate de la un organ la altul.

S-au descris numeroase acțiuni ale prostaglandinelor la nivelul aparatului circulator, tractului gastro-intestinal, plămânilor, sferei genitale, sistemului nervos, glandelor endocrine etc.

Activitatea rinichiului este intens influențată atât la nivelul polului vascular, cât și al celui tubular de către prostaglandine. Injectarea de PGE în artera renală produce o puternică vasodilatație, reducând rezistența patului vascular renal la jumătate. Modificările hemodinamice renale determină astfel o creștere a fluxului plasmatic renal, a debitului urinar și excreției sodiului. Efecte asemănătoare produc PGA_1 și PGA_2. Mai mult, efectele hemodinamice ale prostaglandinelor la nivel renal sunt selective, producând o redistribuție a fluxului sanguin renal. În timp ce la nivelul zonei corticale determină creșterea fluxului sanguin, la nivelul medularei același preparat scade debitul de sânge.

Nenumărate lucrări au pus în evidență că vasodilatația produsă de prostaglandinele renale (PGA_2 și PGE_2) reprezintă acțiunea antihipertensivă a acestora în diferite forme de hipertensiune experimentală. În sprijinul acestui punct de vedere vin următoarele fapte:

— nefrectomia bilaterală provoacă hipertensiune;

— hipertensiunea rezultată în circumstanțele anterioare dispare după administrarea de extracte de medulară renală;

— grefarea unui rinichi normal atenuează hipertensiunea produsă de binefrectomie.

Injectarea de PGA_2 la un bolnav cu hipertensiune esențială aduce tensiunea la normal, ca urmare a efectului dilatator arteriolar direct, urmată de scăderea rezistenței periferice.

Plecând de la aceste constatări experimentale, s-a emis părerea că una din cauzele hipertensiunii esențiale ar putea fi carența congenitală sau câștigată în prostaglandine de origine renală. În acest fel, se confirmă ideea emisă în urmă cu peste 60 de ani de Goldblatt (1934), conform căreia rinichiul normal ar avea și un rol antihipertensiv.

La nivelul tubului urinifer, prostaglandinele determină o scădere a reabsorbției Na^+ și eliminarea lui crescută prin urină.

Asupra realizării efectului natriuretic al acestor substanțe s-au emis mai multe ipoteze. Unii cercetători sunt de părere că natriureza reprezintă doar efectul vasodilatației produse de prostaglandine. O a doua ipoteză consideră efectul natriuretic ca rezultat al inhibiției directe a proceselor energetice de activare a pompei de Na^+ de către prostaglandine. Studii efectuate prin intermediul micropuncțiilor au precizat că prostaglandinele își exercită acest efect la nivelul tubului distal. Întrucât prostaglandinele produc și o creștere a excreției de potasiu prin urină, s-a tras concluzia că ele nu ar interfera cu acțiunea aldosteronului asupra reabsorbției Na/K la nivelul tubului distal. O altă părere ar consta în

aceea că, prin efectul lor vasodilatator, prostaglandinele produc șuntarea unui număr de capilare peritubulare.

Prostaglandinele cresc *clearance*-ul apei libere. În acest context s-a emis ipoteza că prostaglandinele ar avea o acțiune anti-ADH.

Se pare că prostaglandinele interferează competitiv la nivelul tubului distal cu sistemul renină-angiotensină. De asemenea, prostaglandinele au efect de moderare sau chiar de inhibiție a peristaltismului ureteral.

În cursul studiilor privind prostaglandinele renale s-au pus în evidență și alți factori biologic activi de natură lipidică. Astfel, s-a izolat un fosfolipid renin-inhibitor în rinichiul de câine. Acest fosfolipid renin-inhibitor are efect de scădere a presiunii sanguine la animale de experiență cu hipertensiune renală cronică. Alături de această substanță au fost evidențiate și alte fosfolipide în rinichi, cum ar fi: fosfatidiletanolamina, sfingomielina și fosfatidilserina, a căror acțiune este insuficient cunoscută.

11.4.4. ELIBERAREA DE ENZIME KININOFORMATOARE

Kininogeninele (sistemul kalicreinogen-kalicreină) eliberate în plasma sanguină acționează asupra unei globuline plasmatice (kininogen), determinând formarea unor substanțe biologic active de tipul bradikininei, denumite plasmakinine. Imediat după formare, plasmakininele sunt rapid inactivate de către carboxipeptidaze (kininaze) prin ruperea și îndepărtarea argininei din lanțul polipeptidic (fig. 380).

Formate în torentul circulator, plasmakininele își manifestă efectele lor multiple, între care pe prim plan se situează vasodilatația locală și creșterea permeabilității capilare. La nivel renal, aceste efecte sunt prezente în plenitudinea lor, explicând apariția proteinuriei tranzitorii din cursul efortului fizic.

S-au descris fenomene de adevărată competiție între polipeptidele vasoactive la nivelul capilarelor renale și din circulația generală. Un exemplu elocvent este dat de echilibrul dinamic ce se realizează între sistemele renină-angiotensină și plasmakinine.

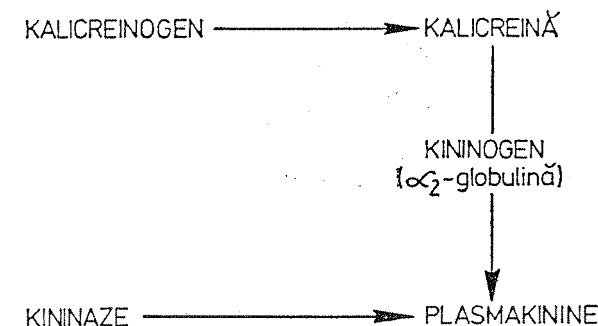


Fig. 380. Reacții de formare și inactivare a plasmakininelor.

După cum predomină activitatea proteolitică a kalicreinei sau a reninei asupra alfa$_2$-globulinei plasmatice vor rezulta cantităţi mai mari sau mai mici de plasmakinine, respectiv angiotensină, cu acţiuni vasculare antagoniste. Aşa se întâmplă în diferite circumstanţe la nivelul rinichiului în vederea menţinerii în limite constante a irigaţiei glomerulare.

11.5. ASPECTE PRIVIND MENŢINEREA ECHILIBRULUI GLOMERULO-TUBULAR

După introducerea metodei *clearance*-ului renal în studiul fiziologiei rinichiului, au apărut observaţii care indicau existenţa unei relaţii de directă proporţionalitate între procesele de reabsorbţie a sodiului, glucozei, apei etc. şi fluxul filtrării glomerulare (Smith, 1937). Tehnica micropuncţiilor (fig. 381) a confirmat acest punct de vedere, aducând unele precizări de valoare deosebită. Astfel, prin micropuncţia tubilor uriniferi la mamifere s-a observat că la nivel proximal se reabsoarbe o fracţiune cu valoare constantă din cantitatea de filtrat glomerular. În acest fel apare noţiunea de „echilibru glomerulo-tubular", care se referă însă numai la relaţiile dintre fluxul filtrării glomerulare (FFG) şi reabsorbţia proximală a sodiului.

Ulterior, s-au găsit explicaţii morfologice ale acestui proces. Prin microdisecţie şi micromăsurători directe s-a stabilit o interrelaţie liniară între dimensiunile (lungime, suprafaţă, volum etc.) glomerulului şi tubul contort proximal.

În acest context, în ultimul timp au apărut o serie de teorii care tind să explice fenomenul respectiv pe baze pur matematice, luând în discuţie procesele biologice în complexitatea lor, aşa cum se petrec ele la nivelul nefronului.

Una dintre aceste ipoteze stabileşte o corelaţie între cantitatea de Na^+ reabsorbit cu volumul intratubular.

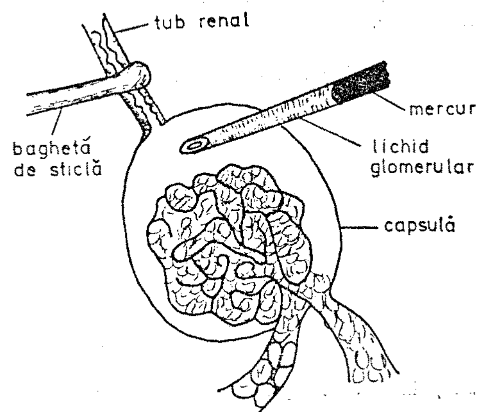


Fig. 381. Reprezentare grafică a micropuncţiei capsulei Bowman

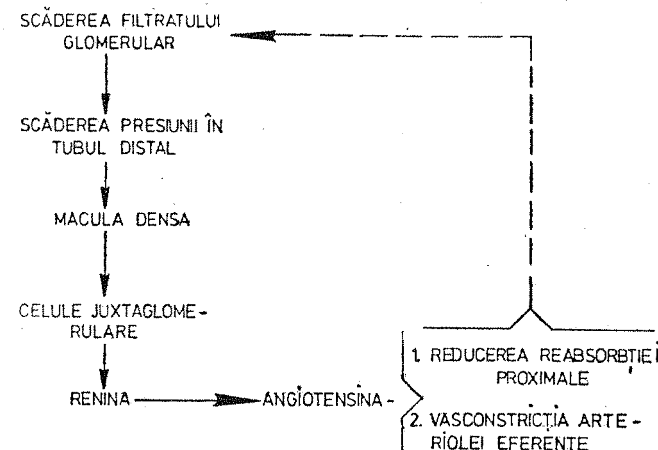


Fig. 382. Mecanismul de autoreglare a fluxului de filtrare glomerulară (Leyssac, 1966).

O altă ipoteză implică presiunea din interstiţiul renal în realizarea unei reabsorbţii variabile la nivelul tubului proximal.

Cele mai acceptate teorii admit existenţa unui mecanism de *feed-back* intrarenal. Factorul comun al tuturor acestor concepţii este reprezentat de posibilitatea de modulare a funcţiei complexului juxtaglomerular prin mecanisme intratubulare. Divergenţele între diferitele concepţii constau în precizarea semnalului declanşator al acestui mecanism normal.

Unii cercetători cred că presiunea intratubulară distală ar reprezenta factorul determinant al funcţionării mecanismului de *feed-back* intrarenal. Funcţionarea acestui mecanism este reprezentat în fig. 382.

O consecinţă directă a acestei concepţii este reprezentată de menţinerea strict constantă a fracţiunii reabsorbite a filtratului glomerular în tubii proximali.

O serie de studii au precizat că, deşi s-a dat o importanţă deosebită factorilor nervoşi şi hormonali care asigură controlul rapid al volumului sanguin şi al lichidului extracelular, cantităţi apreciabile de sodiu şi apă pot fi eliminate în absenţa modificărilor semnificative ale mecanismelor nervoase şi umorale cunoscute ca intervenind în reglarea funcţiei renale.

11.5.1. MECANISME FIZICE CARE INTERVIN ÎN REGLAREA FUNCŢIEI GLOMERULO-TUBULARE

Este cunoscut faptul că modificările presiunii coloidosmotice ale plasmei determină modificări în sens invers ale presiunii interstiţiale renale. Astfel, administrarea de soluţie izotonică (încărcare salină izo-

tonică) produce scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei și crește presiunea în interstițiul renal. În aceste condiții, scade reabsorbția tubulară a sodiului și a apei, urmată de natriureză și creșterea diurezei. Aceste răspunsuri, care pot să apară și în absența modificărilor presiunii de perfuzie renală, sunt cel mai bine explicate prin diluarea proteinelor plasmatice, cu reducerea, deci, a presiunii oncotice și creșterea presiunii interstițiale renale.

Relația presiune arterială-natriureză-diureză. Triada funcțională PRESIUNE—NATRIUREZĂ—DIUREZĂ este o proprietate intrinsecă a rinichiului, deoarece se manifestă și la rinichiul izolat și perfuzat. Valori crescute ale presiunii arteriale ar putea determina o creștere a eliminărilor de sodiu și apă, independent de modificări măsurabile ale fluxului sanguin renal, ratei filtrării glomerulare (RFG) sau a fracției filtrate.

Studiile fiziologice din ultimii ani au contribuit la înțelegerea mecanismelor de corelație dintre acești trei parametri funcționali, care se pot modifica chiar și la creșteri de numai câteva procente ale RFG. Conform conceptului de echilibru glomerulo-tubular, creșterea RFG se însoțește de o creștere proporțională a ratei de reabsorbție tubulară. Orice creștere a ratei de sodiu și apă livrată porțiunii distale a nefronului pare să fie compensată prin creșterea reabsorbției tubulare în porțiunea groasă ascendentă a ansei Henle. Datele experimentale au precizat că alterările RFG mediate de presiune au o participare redusă în inducerea fenomenului presiune-natriureză-diureză. Ponderea cea mai mare în acest proces o are inhibarea reabsorbției tubulare a sodiului și a apei filtrate. Teoriile care au căutat să explice procesul presiune-natriureză-diureză și-au focalizat atenția asupra factorilor fizici care ar putea perturba reabsorbția de sodiu și apă în diferitele segmente tubulare.

S-a sugerat că ridicarea nivelului presiunii arteriale sistemice se transmite până la capilarele peritubulare, inhibând reabsorbția la nivelul tubului proximal, cu implicații în mecanismul presiune-natriureză-diureză. De altfel, au fost semnalate modificări fie ale presiunii hidrostatice, fie ale presiunii oncotice în capilarele peritubulare, care au avut ca urmare influențarea funcțiilor tubului proximal prin modificarea permeabilității epiteliului acestui segment. Se știe însă că presiunea sângelui în capilarele peritubulare se modifică foarte puțin atunci când presiunea de perfuzie a rinichiului variază în limitele fenomenului de autoreglare, în timp ce excreția urinară este în mod evident afectată.

Creșterea excreției urinare s-a observat și în absența modificărilor sesizabile ale reabsorbției tubulare și/sau ale fluxului sanguin renal.

Nefronii juxtaglomerulari au o contribuție substanțială la răspunsul urinar. Astfel, reabsorbția în tubul proximal și/sau în ramul descendent al ansei Henle a nefronilor juxtamedulari este inhibată de creșterea presiunii în artera renală, în timp ce la nivelul porțiunii papilare a tubului colector s-a observat o creștere atât a reabsorbției fracționale, cât și absolute a clorului și apei.

Explicarea modificărilor reabsorbției tubulare mediate de variațiile presionale în porțiunea distală a nefronului au fost explicate astfel: creșterea presiunii arteriale determină și creșterea fluxului sanguin medular, ceea ce ar produce o scădere a gradientului osmolar cortico-medular.

Cercetări ulterioare nu au confirmat această ipoteză, dar au scos în evidență că, în absența unei autoreglări perfecte a fluxului sanguin papilar, presiunea din capilarele medulare (vasa recta) crește odată cu creșterea presiunii de perfuzie renală. Această creștere de presiune în ansele capilare renale ar inhiba *uptake*-ul lichidului din zona papilară și ar produce, astfel, creșterea presiunii hidrostatice interstițiale, care ar putea modifica reabsorbția tubulară a sodiului și a apei.

S-a observat, de asemenea, o reducere semnificativă a răspunsului presiune-natriureză-diureză după îndepărtarea capsulei renale, fără însă ca procesul respectiv să fie eliminat în totalitate. Se precizează astfel că răspunsul presiune-natriureză-diureză poate fi modulat de către nivelurile bazale ale presiunii hidrostatice interstițiale și că este în relație directă cu mărimea schimbărilor presionale atunci când presiunea de perfuzie renală este crescută.

Măsurătorile simultane ale presiunii hidrostatice interstițiale din zonele corticală și medulară au arătat că în condițiile rinichiului intact (cu capsula sa inextensibilă prezentă), modificările presionale sunt simultane, în timp ce la rinichiul decapsulat apare o disociere. Astfel, creșterea presiunii hidrostatice medulare, ca urmare a creșterii presiunii de perfuzie a rinichiului de la 105 la 145 mmHg, nu se însoțește de nici o modificare a presiunii hidrostatice interstițiale în zona corticală. Deci, ansele capilare drepte din medulară par să fie responsabile de nivelul presiunii interstițiale renale.

Modificările presiunii hidrostatice interstițiale din medulara renală ar putea, de asemenea, să explice răspunsul rezidual presiune-natriureză, observat pe rinichiul decapsulat. Aceste studii precizează că o creștere a presiunii interstițiale în zona corticală atunci când presiunea de perfuzie renală crește este consecința creșterii presiunii capilare în „vasa recta" papilare și a presiunii lichidului interstițial medular, efect care se transmite și în zona corticală. Acest proces ar putea explica creșterea presiunii interstițiale în zona corticală renală atunci când se produce o creștere a presiunii arteriale renale fără o modificare a presiunilor hidrostatică și oncotică în capilarele peritubulare corticale. Astfel de modificări ar putea influența transportul sodiului și apei în tubul proximal prin alterarea *„back-leak"* și a reabsorbției pasive a ionilor, în timp ce creșterea presiunii în interstițiul medular ar modifica simultan reabsorbția tubulară în porțiunea descendentă a ansei Henle. Deci, răspunsul presiune-natriureză-diureză pare să fie mediat în cele din urmă în parte prin modificările de hemodinamică în zona medulară și ale presiunii hidrostatice a lichidului interstițial al rinichiului. Deocamdată, mecanismul prin care modificările presiunii hidrostatice a interstițiului renal afectează reabsorbția tubulară de sodiu și apă nu este explicat cu certitudine.

În afara teoriei *„back-leak"* de trecere paracelulară a sodiului și a apei, alți cercetători au sugerat că transportul activ de sodiu ar putea

fi influențat prin modificări fizice ale geometriei celulelor tubulare renale. Semnalul ar putea fi pe cale chimică, reprezentat de activarea autacoizilor renali, care ar produce modificarea transportului activ. În același sens s-a arătat că inhibitori ai sintezei de prostaglandine ar reduce natriureza determinată prin creșterea directă a presiunii hidrostatice renale.

11.5.2. INTERACȚIUNI NERVOASE ȘI UMORALE CU MECANISMUL PRESIUNE—NATRIUREZĂ—DIUREZĂ

Interacțiuni nervoase. O serie de date experimentale au scos în evidență posibilități de influențare a răspunsului presiune-natriureză-diureză atât prin mecanisme nervoase, cât și umorale. Astfel, în urma clampării carotidelor și a perfuziei cu noradrenalină apare evident răspunsul natriuretic și de creștere a diurezei. Acest răspuns este însă mai redus decât acela observat prin modificările presiunii de perfuzie a rinichiului, apărute ca o consecință a manevrelor mecanice de clampare a aortei. Denervarea acută renală modifică semnificativ relația dintre excreția de sodiu și presiunea de perfuzie a rinichiului la șobolani cu hipervolemie. Creșterea tonusului simpatic renal determină o reducere evidentă a răspunsului „presiune-natriureză-diureză".

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Depleția sodată și hidrică stimulează secreția de renină, urmată de creșterea consecutivă a nivelului circulant al Ang II, ceea ce induce o creștere a secreției de aldosteron. În consecință, angiotensina II modifică reabsorbția tubulară de sodiu atât direct (efect antinatriuretic), cât și indirect (alterarea hemodinamicii renale), prin modificarea forțelor hidrostatice și oncotice din capilarele peritubulare. Deci, modificările reabsorbției proximale a sodiului și ale rezistenței vasculare renale acționează confluent în vederea scăderii capacității rinichiului de a elimina Na^+ și apa. În același timp, aldosteronul își exercită efectele atât la nivelul tubului colector, cât și la nivelul tubului distal, unde crește reabsorbția netă de sodiu și reduce „*back-leak*"-ul sodiului.

Prostaglandinele. Se știe că rinichiul este implicat major în metabolismul derivaților acidului arahidonic. PGI_2 sintetizată în corticala renală se pare că intervine în elaborarea reninei ca răspuns la scăderea presiunii de perfuzie renală.

La rândul lor, prostaglandinele PGE_2 sunt sintetizate de celulele interstițiale și cele ale tubului colector. Se pare că sinteza lor este stimulată de Ang II. Atât PGI_2, cât și PGE_2 au acțiuni vasodilatatoare și este posibil să reprezinte sistemul vasodilatator care să contracareze efectele vasoconstrictoare ale tromboxanului A_2, Ang II și ale altor amine biogene la nivelul vaselor renale și în sectorul vascular extrarenal.

Activitatea PGE_2 și a $PGF_{2\,alfa}$ pare să varieze în funcție de balanța sodiului. PGE_2 inhibă efectele hidrostatice ale vasopresinei, stimulând excreția apei libere. PGE_2 inhibă, de asemenea, reabsorbția sodiului și/sau a clorului la nivelul porțiunii groase a ramului ascendent și la nivelul porțiunii corticale a tubului colector. Atât PGE_2 cât și $PGF_{2\,alfa}$ inhibă reabsorbția ureei de-a lungul tubului colector.

În plus, s-a evidențiat faptul că răspunsul presiune-natriureză-diureză se acompaniază de o creștere a excreției urinare de PGE_2.

Date recente au precizat că prostaglandinele renale ar modula răspunsul presiune—natriureză prin modificarea presiunii hidrostatice interstițiale datorită variațiilor rezistenței vaselor medulare.

Sistemul kininelor. Sistemul kininelor biologic active se pare că influențează distribuția fluxului sanguin renal, precum și excreția de apă și electroliți, acționând ca hormon paracrin. Bradikinina are efect natriuretic prin acțiune predominantă la nivelul tubului colector.

11.6. LUCRUL RINICHIULUI

Pentru îndeplinirea funcțiilor proprii, celulele renale efectuează un lucru care implică cheltuială de energie.

Lucrul rinichiului a putut fi calculat în mod indirect prin consumul de oxigen al acestuia și care la om este de 10 cm^3 oxigen/minut. Acest consum traduce o cheltuială de energie de circa 60—180 cal/24 de ore, adică 1/12 din metabolismul bazal, consum foarte ridicat dacă îl raportăm la greutatea rinichilor și care nu reprezintă decât 0,7% din greutatea corporală.

11.7. REGLAREA FUNCȚIEI RENALE

Cantitatea de urină produsă de rinichi în 24 de ore ca, de altfel, și concentrația diferitelor substanțe solvite variază în limite foarte largi.

Aceste variații de necesitate se produc datorită intervenției a numeroși factori, care își manifestă acțiunea fie pe cale nervoasă, fie prin intermediul unor substanțe umorale.

Influențele nervoase și hormonale se exercită de cele mai multe ori în mod conjugat asupra rinichiului.

11.7.1. MECANISMELE NERVOASE DE REGLARE A FUNCȚIEI RENALE

Intervenția factorilor nervoși în modificarea funcției renale a fost observată încă de multă vreme în cazul anumitor stări comatoase însoțite de anurie sau, din contră, de poliurie.

În 1858, Cl. Bernard a provocat, prin puncția bulbului rahidian, poliurie (însoțită de albuminurie sau de glicozurie) sau anurie în funcție de nivelul la care s-a practicat puncția. O serie de alte cercetări ulterioare demonstrează rolul sistemului nervos vegetativ asupra rinichiului. Descrierea diverselor reflexe viscero-renale, sau reno-renale, influența reflex-condiționată a scoarței cerebrale vin să completeze capitolul atât de complex al acțiunilor nervoase asupra activității rinichiului.

Intervenţia sistemului nervos vegetativ asupra activităţii renale se manifestă prin efecte vasomotorii. Excitarea pediculului renal provoacă vasoconstricţie în sistemul arterial şi scăderea debitului venos al rinichiului. Secţionarea lui provoacă vasodilataţie şi mărirea diurezei.

Sistemul nervos vegetativ intervine în modificarea diurezei şi în alt mod. S-a observat că, în timpul diurezei normale, numai o jumătate din totalul glomerulilor este permeabilă circulaţiei, cealaltă jumătate rămânând rând pe rând inactivă. Această alternanţă funcţională glomerulară a fost denumită „tur de serviciu". Acest fenomen poate fi influenţat de agenţi farmacodinamici. Cafeina deschide un număr mai mare de glomeruli, având drept rezultat poliuria consecutivă, iar adrenalina scoate din circulaţie până la 95% din glomeruli, determinând oligurie prin vasoconstricţia realizată.

De asemenea, excitarea splanhnicului exclude glomerulii prin vasoconstricţia arteriolei aferente, iar secţionarea sa suprimă alternanţa glomerulară, mărind numărul glomerulilor activi. Interesant de remarcat este faptul că după un timp variabil de la secţionarea splanhnicului, intermitenţa funcţională glomerulară reapare, probând astfel existenţa unei vasomotricităţi autonome renale.

Deci, sistemul nervos vegetativ intervine în reglarea funcţiei rinichiului prin jocul vasomotor, care controlează variaţiile presiunii sanguine intraglomerulare ale fluxului sanguin glomerular şi, implicit, ale diurezei.

11.7.2. MECANISMELE HORMONALE DE REGLARE A FUNCŢIEI RENALE

Intervenţia glandelor endocrine în activitatea renală se manifestă îndeosebi asupra mecanismelor prin care rinichiul participă la menţinerea balanţei hidrosaline corecte a organismului. Acţiunea diferiţilor hormoni (ADH, Aldo, ANF etc.) se exercită fie direct la nivelul rinichiului, fie indirect, prin modificarea factorilor care reglează distribuţia şi mişcarea apei şi electroliţilor în organism.

Extractele de hipofiză posterioară conţinând ADH exercită o acţiune oligurică. Acţiunea antidiuretică a ADH rezultă în urma creşterii reabsorbţiei de apă în segmentul distal al nefronului (tub distal şi tub colector). Este vorba de reabsorbţia facultativă, care reprezintă în medie 15% din filtratul glomerular. Deci, ADH intervine în ajustarea cantităţii de apă care trebuie eliminată din organism.

De remarcat că numai la om hormonul antidiuretic (vasopresina) intervine în reabsorbţia tubulară de apă, la reptile aceasta influenţează filtrarea glomerulară, iar la păsări influenţează atât filtrarea, cât şi reabsorbţia apei.

Mecanismul prin care ADH creşte reabsorbţia de apă este încă discutat. Unii cercetători susţin ipoteza că ADH ar acţiona prin intermediul hialuronidazei. Această enzimă, acţionând asupra mucopolizaharidelor structurale, ar determina depolarizarea acestora şi, astfel, ar creşte permeabilitatea pentru apă a peretelui tubular.

Alţi cercetători au pus în evidenţă că vasopresina acţionează prin legarea de receptorii specifici de la nivelul membranei celulelor-ţintă.

S-au descris două subtipuri de receptori pentru vasopresină: receptorii V_1-vasculari, evidenţiaţi pe membrana fibrelor musculare netede din structura arteriolelor, hepatocite, trombocite, medulosuprarenală, adenohipofiză, şi receptorii V_2, prezenţi în membrana porţiunii terminale a tubului distal şi a tubilor colectori.

Legarea vasopresinei de receptorii V_1 este urmată de activarea fosfolipazei C-membranare, care stimulează producerea intracitoplasmatică de 1,2-diacilglicerol şi de 1,4,5-inozitol trifosfat, urmată de activarea protein kinazei C şi mobilizarea Ca^{2+} intracelular. Creşterea concentraţiei Ca^{2+} intracelular determină activarea calmodulin kinazei, urmată de suita de procese finalizate prin răspuns celular.

La nivelul tubului renal, cuplarea vasopresinei (hormonului antidiuretic) cu receptorii de tip V_2 este urmată de activarea adenilat ciclazei, care determină creşterea concentraţiei intracitoplasmatice de 3'5'-cAMP ce activează protein kinaza A. La rândul ei, protein kinaza A activată determină fosforilarea actin-*binding* proteinei, a vilinei şi eliberarea de ioni de calciu, efecte urmate de agregarea canalelor de apă de la suprafaţa luminală a tubului urinifer şi creşterea reabsorbţiei de apă.

O varietate complexă de stimuli este capabilă să influenţeze hipotalamusul care, printr-un mecanism tensio-osmoreglator, menţine la valori constante echilibrul hidroelectrolitic al organismului în vederea eliberării de ADH retrohipofizar în circulaţia sanguină (fig. 383).

Corticosuprarenala reprezintă de asemenea o glandă cu secreţie internă care intervine în mare măsură în reglarea funcţiilor rinichiului.

Toţi steroizii corticosuprarenali, dar în special mineralocorticoizii intervin în reglarea funcţiei renale. Dintre aceştia, mai bine cunoscuţi sunt dezoxicorticosteronul (DOC) şi aldosteronul, denumit şi electrocortină sau corticoid electrolitoreglator. Cel mai activ hormon este aldosteronul,

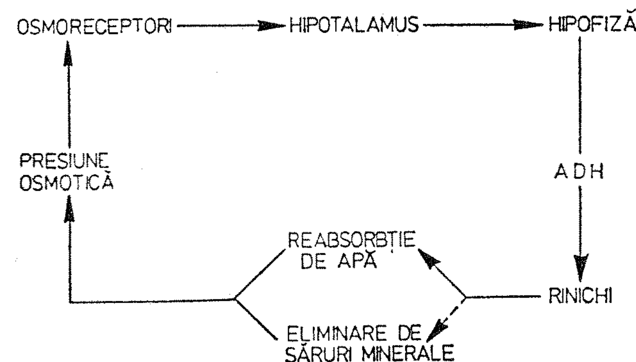


Fig. 383. Intervenţia hormonului antidiuretic în mecanismul de reglare a funcţiei renale.

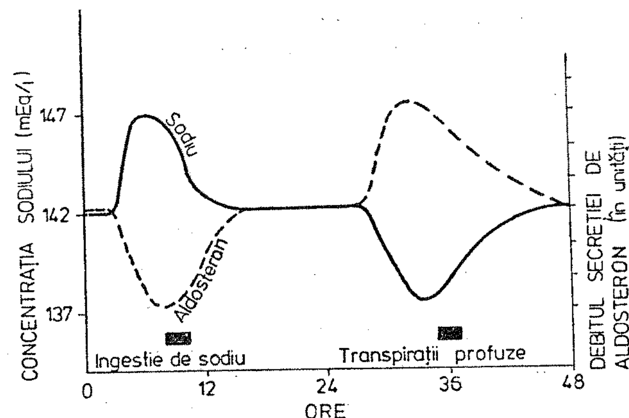


Fig. 384. Interrelații între nivelul sodiului plasmatic și secreția de aldosteron.

care la nivelul rinichiului are acțiune de 100 de ori mai puternică decât DOC.

De remarcat că aldosteronul reduce eliminarea de Na^+ și crește pe aceea de K^+ la nivelul rinichiului, glandelor sudoripare, glandelor salivare etc.

Aldosteronul eliberat în circulație își manifestă acțiunea cu precădere la nivelul tubului distal, stimulând, așa cum s-a precizat în paginile anterioare, reabsorbția Na^+ din urină în celula tubulară și eliminând K^+ în lumenul tubului. Se pare că aldosteronul nu acționează numai la nivelul tubului distal, întrucât s-a observat facilitarea transportului de Na^+ și în segmentul proximal și chiar în tubul colector (fig. 384).

Efectele aldosteronului la nivelul celulei tubulare se realizează după cuplarea prealabilă cu receptorii din teritoriul celular — *ipoteza inducției.*

Există și alte păreri cu privire la modalitățile de realizare a efectelor aldosteronului. Unii cercetători presupun că mineralocorticoizii ar determina creșterea permeabilității polului apical al celulei epiteliale pentru ionul de sodiu prin deschiderea unor canale de sodiu și, astfel, ar facilita contactul său cu pompa — *teoria permeazelor.*

Alți autori presupun un efect de creștere a activității pompei de sodiu și stimularea sintezei sau activării Na^+,K^+-ATPazei.

Și, în sfârșit, o altă teorie susține că aldosteronul și-ar manifesta acțiunea prin activarea uneia sau mai multor etape metabolice cu rol în stimularea sintezei de ATP. În acest mod, aldosteronul ar determina creșterea concentrației materialului energetic necesar pentru funcționarea pompei.

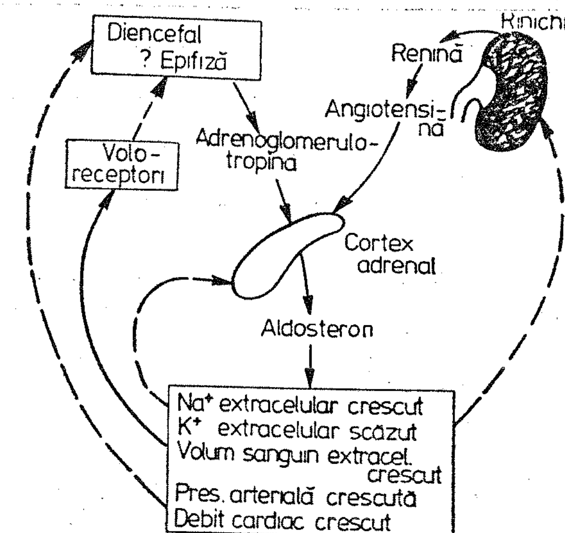


Fig. 385. Mecanisme posibile de reglare a secreției de aldosteron.

După unii autori, glanda suprarenală este stimulată în vederea secreției de mineralocorticoizi, în afara ionilor de Na^+, K^+, a sistemului renină-angiotensină și ACTH și de către un factor eliberat de epifiză denumit adrenoglomerulotropină (fig. 385).

În reglarea activității renale, un rol deosebit îl au și peptidele natriuretice. Evidențiată pentru prima dată în cardiomiocitele atriale, sinteza factorului natriuretic atrial (ANF) a fost identificată apoi și în sistemul nervos și chiar în rinichi. Aceste peptide, cu structură și denumire diferite în funcție de locul de sinteză, intervin în principal în homeostazia hemodinamicii organismului. Intervenția peptidelor natriuretice în procesul amintit se realizează, pe de o parte, prin implicarea lor în mecanismele de reglare a metabolismului hidroelectrolitic, iar, pe de altă parte, prin variații ale tonusului vascular.

Departe de a fi elucidate toate implicațiile sistemului de peptide natriuretice în economia funcțională a organismului, se admite până în prezent că cele mai importante roluri s-ar rezuma la:

— inhibarea secreției de vasopresină de la nivelul neurohipofizei;
— relaxarea musculaturii netede;
— inhibarea reabsorbției Na^+ și apei la nivelul tubului urinifer;
— inhibarea secreției de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular renal;
— scăderea sintezei de aldosteron de către celulele zonei glomerulare a glandei corticosuprarenale.

Prin aceste efecte, peptidele natriuretice realizează o scădere a volumului și presiunii sanguine ca urmare a creșterii diurezei, eliminărilor de sodiu și altor electroliți, precum și a vasodilatației arteriolare.

Peptidele natriuretice pot influenţa funcţia renală atât prin acţiuni la nivelul polului glomerular, cât şi al celui tubular al nefronului. Efectele glomerulare se materializează prin creşterea filtrării glomerulare, atât prin creşterea coeficientului de ultrafiltrare la nivelul capilarelor glomerulare, cât şi prin modificări adecvate ale rezistenţei arteriolelor aferente şi eferente.

La nivelul polului tubular, ANF afectează transporturile transtubulare de apă şi electroliţi atât la nivel proximal, cât şi în porţiunea medulară a canalului colector.

În condiţii bazale, reabsorbţia de apă şi sodiu este modificată de către ANF în mod indirect, prin inhibarea efectelor angiotensinei II la nivelul tubului proximal. De asemenea, ANF determină creşterea eliminărilor de Na^+ şi apă prin acţiune la nivelul porţiunii terminale a nefronului. Excreţia renală de apă este influenţată prin inhibarea reabsorbţiei sale indusă de vasopresină la nivelul tubului colector.

Inhibarea reabsorbţiei de Na^+ se realizează prin intermediul receptorilor specifici. S-au descris până în prezent trei tipuri de receptori specifici. Mesagerul secund este cGMP, care influenţează reabsorbţia electrogenă de Na^+, reducând probabilitatea de deschidere a canalelor cationice la nivelul polului luminal al membranei celulei tubulare. cGMP odată format blochează canalul cationic şi, respectiv, reabsorbţia de Na^+ prin două mecanisme:

— o posibilitate de inhibare a canalelor s-ar realiza printr-un mecanism independent de fosforilări, fixându-se fie pe situsul de modificare alosterică a canalului, fie pe o subunitate reglatoare;

— o altă posibilitate de blocare a canalelor cationice s-ar realiza prin activarea protein kinazei cGMP-dependente, care pe o cale secvenţială implică proteina Gi-GTP.

Aceste mecanisme cGMP-dependente inhibă reabsorbţia de sodiu la nivelul canalului colector din medulara internă şi explică în mare parte natriureza observată după creşterea nivelului plasmatic de ANF.

În afara hormonului antidiuretic, aldosteronului şi peptidelor natriuretice, numeroşi alţi factori hormonali intervin secundar în reglarea hidroelectrolitică, începând cu glucocorticoizii şi sfârşind cu hormonii tiroidieni şi sexuali. Unii cercetători presupun existenţa unui hormon diuretic eliberat de către hipofiza anterioară. Totuşi, nu s-a izolat un principiu specific, capabil să contrabalanseze acţiunea hormonului antidiuretic. Puterea diuretică a extractelor de hipofiză anterioară rezultă probabil din acţiunea conjugată a mai multor hormoni pe care îi conţine. Insulina scade pragul renal de eliminare a glucozei, iar adrenalina în doze mici creşte fluxul de filtrare glomerulară, în timp ce în doze mari fluxul scade.

Parathormonul, prin efectele sale renale, intervine în menţinerea echilibrului fosfo-calcic. Administrarea parathormonului la om determină creşterea rapidă a excreţiei urinare de fosfat, sodiu, potasiu şi bicarbonat şi scăderea eliminării de calciu, magneziu, ioni de hidrogen, amoniac. Cel mai evident efect al parathormonului este de stimulare a excreţiei ionului fosfat. Hormonul paratiroidian şi-ar realiza acţiunea prin două mecanisme: pe de o parte, prin inhibiţia reabsorbţiei proximale a fosfaţilor, iar, pe de altă parte prin stimularea secreţiei acestui ion.

Parathormonul creşte capacitatea renală de reabsorbţie a calciului, acţionând la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle şi tubului contort distal. Parathormonul creşte, de asemenea, şi reabsorbţia tubulară a magneziului la nivelul segmentului larg al braţului ascendent al ansei Henle. Dar, administrarea cronică de parathormon nu se însoţeşte de hipermagneziemie, probabil datorită hipercalcemiei asociate, care inhibă reabsorbţia tubulară renală de magneziu.

Rolul parathormonului în reglarea fiziologică a magneziemiei pare să fie astfel mai puţin important. Deşi secreţia de parathormon este stimulată acut de către scăderea magneziului plasmatic, ea este de aproximativ trei ori mai puţin importantă decât în cazul calciului în cantităţi echimolare.

Parathormonul îşi realizează efectele prin acţiune metabolică directă la nivelul celulei epiteliale tubulare. Există receptori pentru parathormon la nivelul membranei celulelor epiteliale ale tubului proximal. Prin interacţiunea parathormon — receptori specifici membranari se activează sistemul adenilat ciclază — 3'5'-cAMP, care realizează efectele menţionate. Concomitent, are loc şi o eliminare parţială a cAMP în urină, prezenţa sa fiind considerată ca o dovadă a activităţii paratiroidiene.

Calcitonina stimulează moderat reabsorbţia tubulară de calciu la nivelul ansei Henle şi al tubului distal. Şi acest hormon acţionează la nivelul rinichiului prin intermediul unor receptori membranari specifici, activând sinteza de cAMP intracelular.

În acţiunea sa la nivelul rinichiului, parathormonul se găseşte în strânsă corelaţie cu vitamina D. Este ştiut faptul că vitamina D_3 (colecalciferolul), forma absorbită la nivelul intestinului, nu este activă asupra metabolismului fosfo-calcic. Forma activă prezintă doi oxidrili în poziţiile 1 şi 25. Hidroxilarea colecalciferolului în poziţia 25 se face la nivelul ficatului, iar a doua hidroxilare (în poziţia 1) se realizează de către rinichi. Transformarea 25-hidroxicolecalciferolului de către rinichi este controlată indirect de valoarea echilibrului fosfo-calcic şi nemijlocit de parathormon. În acest context, numeroşi fiziologi atribuie parathormonului rolul de „stimulină" a sintezei de $1,25(OH)_2D_3$. Această acţiune a parathormonului se realizează prin intermediul efectului de stimulare a eliminării fosfaţilor la nivel renal. Scăderea concentraţiei plasmatice a fosfaţilor stimulează sinteza de $1,25(OH)_2D_3$ la nivelul cortexului renal.

Vitamina D_3, devenită activă după hidroxilarea renală în poziţia 1, favorizează reabsorbţia tubulară de calciu. Efectele $1,25(OH)_2D_3$ asupra reabsorbţiei de calciu la nivelul tubului urinifer sunt directe şi se realizează prin intermediul receptorilor specifici, prezenţi în celulele tubului distal.

11.8. EXPLORAREA FUNCŢIILOR RINICHIULUI

Pentru explorarea stării funcţionale a rinichiului se descriu o multitudine de metode şi tehnici.

Unele dintre aceste metode oferă date asupra funcţiilor renale în ansamblu, probele indirecte, care se referă la examenul de urină şi examenul de sânge şi care oferă indicaţii asupra capacităţii rinichiului de menţinere a: izotoniei, izovolemiei şi a concentraţiei plasmatice normale a produşilor de catabolism proteic.

Există însă şi metode directe de explorare a uneia din funcţiile rinichiului:

— explorarea fluxului plasmatic renal;
— determinarea filtratului glomerular;
— explorarea reabsorbţiei tubulare;
— studiul excreţiei (secreţiei) active;
— proba de diluţie şi concentrare etc.

11.8.1. METODE INDIRECTE DE EXPLORARE A FUNCŢIILOR RINICHIULUI

Examenul de urină. Urina este produsul final al activităţii excretorii a rinichiului şi conţine resturi ale metabolismului intermediar proteic şi săruri solvite în apă, care sunt eliminate din organism ca rezultat al funcţiei rinichiului de menţinere constantă a homeostaziei hidroelectrolitice a mediului intern.

Pentru explorarea stării funcţionale a rinichiului şi pentru diagnosticul unei nefropatii, examenul de urină este indispensabil.

Introducerea unor noi metode de explorare funcţională a rinichiului prin tehnicile cantitative — testul Addis-Hamburger, electroforeza şi imunoelectroforeza proteinelor din urină, ca şi determinarea activităţii enzimelor urinare în nefropatii au făcut să crească şi mai mult valoarea diagnostică a examenului de urină.

Examenul urinei trebuie să înceapă cu studiul ei macroscopic: volumul, transparenţa, culoarea, mirosul, densitatea etc. Este, deci, vorba de examenul fizic al urinei.

Volumul de urină — diureza: cantitatea de urină eliminată în decursul a 24 de ore poartă numele de diureză şi are o valoare de 900—1 500 ml. Urina obligatorie este de 500 ml/24 h, restul de urină (400—1 000 ml) reprezintă urina facultativă. Volumul de urină variază în condiţii fiziologice, în plus sau în minus, în funcţie de cantitatea de lichide ingerate, efortul fizic depus, temperatura mediului ambiant, stări emoţionale etc.

Regimurile bogate în lichide pot creşte diureza până la 2 000 ml/24 h şi chiar mai mult, un efect invers observându-se în condiţiile în care aportul lichidian este scăzut. Efortul fizic intens, însoţit de transpiraţii abundente determină o scădere a diurezei. Temperatura ambiantă scăzută prin vasoconstricţie periferică mobilizează o mare parte din sângele existent în plexurile subpapilare şi determină o creştere a volumului de urină. Un efect invers, de scădere a diurezei, apare în condiţiile unor temperaturi ridicate în ambianţă. Prin mecanism conjugat, efortul fizic desfăşurat în condiţii de ambianţă termică ridicată poate să inducă perturbări hidroelectrolitice însoţite de oligurie, retenţie azotată etc.

Modificări ale diurezei furnizează indicaţii importante şi pentru diagnosticul bolilor de rinichi. Creşterea cantităţii de urină eliminată este cunoscută sub numele de poliurie, scăderea diurezei — oligurie, iar lipsa de formare a urinei — anurie.

Transparenţa: urina normală şi proaspăt emisă este limpede şi transparentă. În anumite stări patologice, urina este tulbure, aşa cum se întâmplă în piurie sau bacteriurie sau când se elimină o cantitate mare de uraţi şi oxalaţi. În glomerulonefrita acută, urina are aspect de bulion de carne.

Culoarea urinei este galben-verzuie, datorită prezenţei urocromului şi urobilinei. În general, urina de dimineaţă este mai închisă la culoare decât în cursul zilei. Stările patologice modifică adeseori culoarea urinei. Astfel, în glomerulonefrite urina devine sanguinolentă datorită prezenţei sângelui care imprimă culoarea roşie. În sindroamele icterice urina este închisă (culoare brună), datorită prezenţei în cantitate mare a pigmenţilor biliari, iar în sindroamele nefrotice urina devine lactescentă.

Densitatea urinei variază între 1 015—1 022. Aceste variaţii se datoresc capacităţii rinichiului de a dilua sau concentra urina pe seama eliminării unor cantităţi mai mari sau mai mici de apă şi substanţe solvite.

În timpul ingestiei de lichide, densitatea scade în jurul cifrei de 1 010, iar pe parcursul probei diluţiei ea ajunge chiar până la 1 003—1 001.

Prânzurile uscate cresc densitatea urinei peste 1 022, iar în cazul probei de concentrare poate să ajungă la 1 028—1 030.

Rinichiul sclerotic îşi pierde capacitatea de diluţie şi concentrare a urinei, eliminând o urină cu densitate aproape constantă (1 009—1 011) — izostenurie.

Reacţia urinei este variabilă în funcţie de regimul alimentar şi de diferitele momente ale zilei în care s-a făcut recoltarea. Emisiile din cursul dimineţii au un pH mai fix. În cazul unei alimentaţii mixte, urina are un pH acid (6,2—6,6). Ca urmare a unei alimentaţii carnate pH-ul variază între 5,2—5,3, pentru ca un regim eminamente vegetarian să deplaseze pH-ul spre alcalinitate (7—7,5). La tineri, pH-ul urinar este mai alcalin. Din contră, în timpul iernii, datorită consumului sporit de alimente conservate, pH-ul este mai acid.

Mirosul este caracteristic datorită substanţelor aromatice şi amoniacului.

Compoziţia urinei. Aceasta diferă mult de a plasmei. În primul rând, urina nu conţine proteine şi glucoză. Conţine 950 ml *apă* la litru de urină, iar restul de 50 ml apă la litru este reprezentat prin substanţe organice şi anorganice.

Substanţele organice prezente în urină sunt în marea lor majoritate produşi rezultaţi în urma metabolismului celular.

Ureea se elimină prin urină în timp de 24 de ore în cantitatea de 25 g. După cum se poate observa, concentrația ureei în urină este de aproape 60—80 de ori mai mare decât în plasma sanguină.

Acidul uric se elimină în cantitate de 0,6—0,7 g în timp de 24 de ore. După cum se știe, concentrația plasmatică a acidului uric variază între 2—4 mg/dl, așa încât se observă o concentrare foarte intensă și a acestui produs de eliminare în urină față de plasmă.

Creatinina este, de asemenea, în concentrație mult mai mare în urină (100 de ori), ea eliminându-se în cantitate de 1—2 g/24 de ore.

Acizii aminați se elimină prin urină aproximativ 0,35—0,50 g în 24 de ore. De asemenea, prin urină se elimină: acid oxalic, acid citric, acid beta-oxibutiric, ca atare sau sub formă de săruri etc.

Pigmenții urinari sunt urocromul (0,3 g/24 h) și urobilina (25 mg/24 h).

Tot prin urină se elimină: vitamine (vitamina C, când aceasta se administrează în exces, vitamine din complexul B), enzime (lactic dehidrogenaza), acidul vanilmandelic, estrogenii, 17-cetosteroizii etc. Dozarea lactic dehidrogenazei în urină reprezintă un test de explorare a funcției renale.

În cadrul *substanțelor anorganice*, constituentul principal este reprezentat de cloruri, care se elimină în cantitate de 12—15 g/24 h. Dintre acestea, NaCl deține ponderea cea mai mare, eliminându-se zilnic în cantitate de 10—12 g.

Sulfații se elimină ca atare sau sub formă de produși sulfoconjugați și indican, în cantitate de 2 g/24 h.

Fosfații se elimină 1,5 g/24 h, amoniacul 0,7 g/24 h, fiind de 400 de ori mai concentrat decât în plasmă.

Sodiul se elimină 3—5 g/24 h, potasiul 2—3 g/24 h, concentrație de aproximativ 10 ori mai înaltă decât în plasmă.

Calciul se elimină 0,2 g/24 h, magneziul 0,1 g/24 h și, de asemenea, carbonați și bicarbonați, în funcție de necesitățile de moment ale organismului.

Sedimentul urinar. Examenul urinei trebuie completat întotdeauna cu urmărirea la microscop a sedimentului urinar. Examenul se execută din urina proaspătă, după centrifugare (5 minute de 2 000 turații/min).

În sedimentul urinar se pot întâlni elemente de origine celulară — hematii, leucocite, epitelii, cilindri de precipitare, diferite cristale, microorganisme etc.

Se admite că prezența hematiilor în urină indică existența unui proces patologic la nivelul rinichiului, pentru că, în general, hematiile lipsesc în sedimentul subiecților normali.

Leucocitele sunt prezente în urină. Chiar în cazul sedimentului normal numărul acestora variază între 1—10 pe un câmp microscopic. În condiții patologice, numărul leucocitelor crește peste 10 până la 15 și mai mult pe câmpul microscopic.

Celulele epiteliale apar în condiții normale de la nivelul căilor urinare. Creșterea numărului lor arată, de regulă, o inflamație catarală, descuamativă la nivelul căilor urinare.

Cilindrii iau naștere în tubii uriniferi prin coagularea substanțelor prezente în tubi și reprezintă adevărate mulaje ale acestora. În marea majoritate a cazurilor, cilindrii sunt consecința precipitării de proteine. Aceștia poartă numele de cilindri hialini în care, eventual, au fost incluse sau de care au aderat hematii (cilindri hematici), leucocite (cilindri leucocitari), celule epiteliale intacte (cilindri epiteliali) sau eventual degenerate granular (cilindri granuloși sau grăsoși) etc.

Cristalele de oxalați, fosfați, carbonați, acid uric pot apărea și în urina normală în condiții de reducere a diurezei sau de aport alimentar dezechilibrat (exces de ciocolată, viscere, făinoase, spanac etc.). Eliminarea abundentă de cristale prin urină la un subiect cu diureză normală și dietă echilibrată este aproape întotdeauna patologică.

În urină pot fi prezente și microorganisme. Pentru punerea în evidență a acestora, urina trebuie colectată aseptic. Decelarea microorganismelor pe frotiul colorat obținut din sedimentul urinar (albastru de metilen, Gram, Ziehl) se cere completată prin examene bacteriologice de specialitate.

Punerea în evidență și determinarea elementelor sedimentului urinar se face mai exact prin proba Addis. Se recoltează urina din 12 ore (24 de ore), se centrifughează (după o prealabilă omogenizare) 10 ml din aceasta la 1 600 turații/min timp de 10 minute și se îndepărtează 8,9 sau 9,5 ml din supernatant, concentrând astfel sedimentul de 5—10—20 de ori. Se numără apoi elementele (hematii, leucocite, celule, cilindri) pe hemocitometru.

Hamburger a modificat tehnica, calculând eliminarea elementelor respective în timp de un minut. Pentru ușurarea calculului diurezei pe minut se poate face recoltarea urinei într-un interval de 100 de minute.

După tehnica Addis se elimină în medie: 500 000 de hematii, 1—2 milioane de leucocite, 5 000 de cilindri în 24 de ore.

Conform metodei propuse de Hamburger, fluxul de eliminare al elementelor celulare este: hematii 0—100/min; leucocite 0—500/min; cilindri 0—7/min.

Examenul sângelui. Studiul modificărilor proteinelor serice, ca de altfel și dozarea substanțelor azotate neproteice (uree, creatină, creatinină, acid uric etc.) conținute în plasma sanguină constituie un indicator util în aprecierea funcției rinichiului.

Scăderea proteinelor plasmatice este cauzată uneori de pierderea lor pe cale urinară.

Proteinemia mai mică de 6—7 g/dl de plasmă determină scăderea presiunii coloidosmotice a sângelui. Datorită acestui fapt, apa interstițială trece cu greutate și nu în totalitate la nivelul capătului venos al capilarului, generând edemele. De fapt, edemul reprezintă una din primele manifestări de suferință renală. Edemul renal se caracterizează prin aspectul generalizat, este moale, alb și nedureros.

Atunci când capacitatea funcțională a rinichiului este îngrădită, eliminarea substanțelor de excreție, rezultate în urma proceselor metabolice din organism, cât și a substanțelor străine nu se mai face în condiții nor-

male, acestea fiind reținute în sânge și, în consecință, crește concentrația lor serică.

Dintre produșii finali ai metabolismului proteic, *ureea* reprezintă principalul compus azotat neproteic din sânge. În mod normal, concentrația ureei în sânge este de 20—40 mg/dl. Creșterea concentrației ureei în sânge reprezintă semnul cel mai fidel al insuficienței renale. De altfel, mărimea acestor creșteri permite să se aprecieze gravitatea bolii.

Valorile ureei pot să crească peste 1 g/l, ajungând chiar la 4—5 — 10 g/l, stare ce poartă numele de uremie. Valorile ureei sanguine sunt crescute într-o serie de boli renale: glomerulonefrită acută, glomerulonefrită cronică, pielonefrită, nefropatie lupică, insuficiență renală, sau în boli ale altor organe care interesează și rinichiul, cum sunt hipertensiunea arterială malignă, hipertensiunea arterială primitivă stadiul III etc.

În condiții normale, concentrația serică a *creatininei* este constantă, nefiind influențată de aportul alimentar, de diureză sau de efort. Ea se cifrează la valorile de 0,6—1,3 mg/dl. Constanța nivelului seric al creatininei arată originea sa strict endogenă (din creatină și fosfagen). Creatinina crește în sânge înaintea creșterii ureei sanguine, fiind un indicator mai fidel al afectării funcției rinichiului.

Rezerva alcalină (RA) reprezintă un important indicator asupra funcției renale. În mod normal, valoarea RA este de 50—60 vol. CO_2% ml sânge.

Când funcția respiratorie este normală, scăderea rezervei alcaline indică tendința la acidoză, în timp ce creșterea ei denotă o stare de alcaloză, ca urmare a imposibilității de eliminare pe cale renală a corpilor acizi sau bazici. Ambele stări pot fi întâlnite mai ales în insuficiența renală.

TABELUL XXXII

Exprimare comparativă a compoziției chimice a plasmei și urinei

Elemente	*Plasmă*	*Urină*	*Conc. urină / conc. plasmă*
	g/l	*g/l*	
Proteine	70	0	60—70
Uree	0,20—0,40	15—30	0
Acid uric	0,045	0,09—1,6	2—40
Creatinină	0,01	0,8—1,20	80—120
Acizi aminați	0,5	0,8—1	1—2
Bilirubină	0,005	0	0
Glucoză	1	0	0
Colesterol	1,5—2,3	urme	0
Na^+	3,3	3—6	1—2
K^+	0,19—0,21	2—3	10—15
Mg^{2+}	0,018—0,020	0,10	5
Ca^{2+}	0,1	0,1—0,3	1—3
Cl^-	3,65	5—7	1—2
CO_3H^-	1,65	0	0
$PO_4^{=}$	0,045	1,4—3,5	30—80
$SO_4^{=}$	0,1	1—1,5	10—15
$(NH_4)^+$	0,001—0,002	1—3	1 000—2 000

Ionograma dă informații separate asupra concentrației fiecărui ion din plasmă. Determinarea principalilor electroliți în umorile organismului are o deosebită importanță teoretică și practică în domeniul nefropatiilor, având în vedere rolul deosebit al rinichiului în menținerea echilibrului hidroelectrolitic (tabelul XXXII).

11.8.2. METODE DIRECTE DE EXPLORARE A FUNCȚIILOR RINICHIULUI

Așa după cum se știe, rinichiul își realizează funcția sa de menținere a homeostaziilor organismului prin punerea în joc a unor mecanisme funcționale, din care cele mai importante sunt:

— o adecvată irigație renală;
— un proces eficace de filtrare glomerulară;
— o reabsorbție selectivă și activă la nivelul tubilor;
— o secreție activă;
— mecanismul de diluție și concentrare a urinei.

Există astăzi metode care dau posibilitatea să se aprecieze cantitativ fiecare din aceste mecanisme funcționale, diferiții factori care reglează aceste procese, ca, de altfel, și lanțul de fenomene prin care ele se realizează.

Majoritatea probelor funcționale renale directe se bazează pe principiul *clearance*-ului. Altele cercetează influența exercitată de factorii care în mod normal controlează respectivul mecanism funcțional sau influența exercitată de unele substanțe inhibitoare. Se poate studia, de asemenea, comportarea rinichiului la încărcări ale organismului cu substanțe a căror excreție se cercetează (așa-numitele probe de încărcare).

Filtrarea glomerulară. Pentru aprecierea filtrării rinichiului se folosește metoda *clearance*-ului.

Așa după cum am arătat, prin *clearance* se înțelege volumul de plasmă, exprimat în mililitri, depurat de respectiva substanță într-un minut și se calculează după formula:

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

în care, U=concentrația urinară a substanței în mg/ml; V=volumul urinar pe minut în mililitri; P=concentrația plasmatică a substanței în mg/ml.

Pentru determinarea filtratului glomerular, așa cum am mai arătat, se folosește inulina, care are un *clearance* de 126—128 ml/min.

Tot pentru determinarea debitului de filtrare se mai pot folosi: manitolul, creatinina sau hiposulfitul de Na.

Fluxul plasmatic renal. În condiții experimentale, irigația renală poate fi direct explorată prin măsurarea fluxului sanguin în vena renală. În condiții clinice, determinările se pot face prin aplicarea principiului Fick. Dintre substanțele folosite pentru determinarea fluxului plasmatic

renal, cei mai utilizați sunt acidul paraaminohipuric (PAH), diodrastul și o serie de alte substanțe organice, între care și penicilina.

Testul se face perfuzând PAH sau oricare altă substanță aleasă în ritm continuu, în așa fel încât concentrația plasmatică a substanței să rămână joasă, dar constantă în tot timpul recoltărilor de sânge și cateterizărilor vezicale. Atât recoltarea sângelui, cât și a urinei se face la perioade de timp bine stabilite.

Clearance-ul PAH, deci fluxul plasmatic renal, este de 680—690 ml/min. Se poate, deci, observa că, din acest flux plasmatic, filtratul glomerular reprezintă doar 20% (126—128 ml/min).

Explorarea reabsorbției selective. Deși, principial, testele de explorare a reabsorbției diferitelor substanțe sunt aceleași, factorii de reglare sunt diferiți, iar prezentarea lor trebuie să fie făcută separat pentru reabsorbția obligatorie și facultativă.

Explorarea reabsorbției de glucoză oferă date suficiente pentru reabsorbția obligatorie.

Se știe că din punct de vedere al reabsorbției glucozei nu toți nefronii unui rinichi se comportă egal. Unii nefroni (slabi) își saturează rapid capacitatea de transport al glucozei. Alți nefroni (puternici) își saturează mai greu posibilitățile de transport al substanței respective. Se înțelege de aici că în condițiile unei creșteri progresive a concentrației de glucoză în plasmă și, deci, în filtratul glomerular, primele urme de glucoză apar in urină după saturarea capacității de transport al glucozei în nefronii slabi și, deci, înainte de a se atinge Tm al glucozei (TmG) și care corespunde momentului în care capacitatea de transport al glucozei a tuturor nefronilor este saturată.

În mod normal, *clearance*-ul glucozei este de 270—350 mg/min. Explorarea TmG constituie unica modalitate de diagnostic al diabetului renal glucozuric, în care celelalte mecanisme funcționale renale sunt normale.

Explorarea reabsorbției facultative folosește *clearance*-ul fosfaților, al sodiului, al acizilor aminați etc.

În cazul fosfaților, se știe că aceștia, filtrați la nivelul glomerulilor, se reabsorb printr-un mecanism de transport activ la nivelul tubilor proximali în cantitatea de 90—95%, procesul fiind controlat de hormonul paratiroidian. Pentru acest motiv, nici fosfaturia, nici fosfatemia nu pot da date asupra funcției rinichiului, întrucât nu permit separarea componentei renale de efectele parathormonului.

Normal, *clearance*-ul fosfaților este de 2—5 mg/min.

Aprecierea eficienței factorilor de reglare a mecanismului de transport al fosfaților se poate realiza cu ajutorul testului Ellsworth-Howard, al testelor cu probenecid și al testului de perfuzie calcică.

Testul Ellsworth-Howard constă în determinarea fosfaturiei în cinci probe separate de urină, toate recoltate la intervale de o oră, după injectarea intravenoasă a 200 U parathormon. La subiectul normal se constată creșteri marcate ale fosfaturiei. La hipoparatiroidieni se constată creșteri importante ale fosfaturiei (reabsorbția redusă la zero), iar în pseudoparatiroidism nu se produc modificări ale fosfaturiei.

Determinarea clearance-ului ureei. Ureea filtrată la nivelul glomerulilor se reabsoarbe, așa după cum s-a arătat anterior, prin procese de difuziune pasivă în procent de 40 la nivelul tubilor. Comportarea rinichiului în procesul de eliminare a ureei poate fi apreciată prin determinarea:

1. *clearance*-ului ureei (coeficientul de depurație ureică Van Slyke);

2. constantei Ambard și a raportului între concentrația ureei în urină și plasmă;

3. probelor de încărcare cu uree sau cu proteine.

Pentru ușurința tehnică cu care se determină, *clearance*-ul ureei reprezintă una din cele mai utilizate probe funcționale renale în clinică.

În stare normală, coeficientul de depurare ureică (*clearance*-ul ureei) variază între 70 și 100%. Se admit variații între 60—132%. Scăderea sub 50% indică prezența unor leziuni ale parenchimului renal, caracterizate printr-un deficit de resorbție, iar creșteri până la 200% denotă o hiperfuncție renală.

Constanta Ambard constituie o probă care are mai ales importanță istorică, având o valoare de 0,07.

Raportul între concentrația ureei în urină și sânge constituie un mijloc foarte simplu de apreciat capacitatea rinichiului de eliminare a ureei. Acest raport trebuie să fie egal sau mai mare de 20.

Valori sub 20, dar de regulă sub 10, se întâlnesc în insuficiența renală acută cu evoluție spre moarte sau cu revenire foarte lentă.

Valori peste 20 până la 110 se întâlnesc în hiperazotemiile trecătoare de origine funcțională.

Proba de încărcare cu uree. Această probă este utilă în special în cazurile în care *clearance*-ul ureei arată valori normale. Trebuie de subliniat faptul că această probă nu se poate efectua decât în cazul unor valori normale ale ureei serice. Se administrează dimineața pe nemâncate 20 g uree. În mod normal, vârful concentrației maxime a ureei se instalează după 2 ore de la administrarea substanței, iar revenirea la valorile inițiale se face la 4—5 ore. În cazuri patologice însoțite de insuficiență renală latentă, revenirea ureei la concentrațiile dinaintea administrării se face lent, cu atât mai lent, cu cât leziunile renale sunt mai severe.

Explorarea funcției de secreție tubulară. Substanțele secretate la nivelul tubilor renali prin mecanisme de transport activ sunt toate delimitate de Tm. Din cauza acestui mecanism secretor activ, unele din aceste substanțe sunt îndepărtate în totalitate din sânge într-o singură tură circulatorie în rinichi și, de aceea, așa cum s-a arătat, *clearance*-ul lor este utilizat pentru măsurarea fluxului plasmatic renal eficace. Această depurare totală nu este însă posibilă decât atunci când concentrația plasmatică a substanței respective este foarte mică. La concentrații ridicate, cantitatea prezentată tubilor spre secreție activă depășește capacitatea maximă de transport a tubilor (Tm), iar peste acest nivel de concentrație creșterea eliminărilor urinare nu se mai face decât prin creșterea concentrației lor în filtratul glomerular.

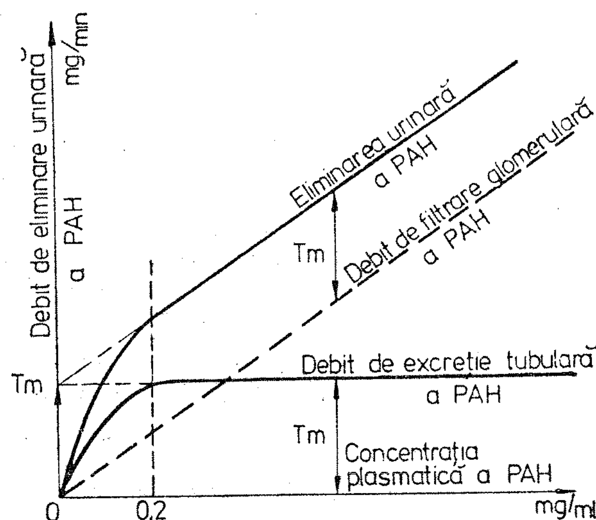


Fig. 386. Dinamica eliminării acidului paraaminohipuric (PAH) la nivelul rinichiului.

Valorile normale ale Tm_{PAH} sunt 72—77 mg/min și constituie cea mai bună măsură a masei de țesut tubular funcțional (fig. 386).

Procedee similare se folosesc și în cazul altor substanțe transportate activ, cum ar fi diodrastul (Tm=42—52 mg/min), penicilina etc.

O bună apreciere a secreției active și, deci, a masei funcționale tubulare se poate face prin cercetarea eliminării unor substanțe colorate, care sunt secretate de tubi. S-au folosit în acest sens albastrul de metilen și indigo-carminul, rodanatul de sodiu, roșul de Congo etc. Astăzi se folosește aproape în exclusivitate *proba cu fenolsulfonftaleină (PSP)*, sugerată de Rowntree.

Dependența eliminărilor de PSP prin diureză obligă la asigurarea acesteia în timpul efectuării probelor de ingestie de apă. Se injectează PSP 6 mg în soluție 1% i.v., apoi se dă subiectului să ingere un pahar cu apă și se recoltează urina la 15 și 60 de minute. În primele 15 minute trebuie să se elimine cel puțin 30% din PSP injectat și 50—70% după 60 de minute. Când eliminarea PSP este sub 50% suntem în prezența unei tulburări a funcției de excreție renală. În insuficiența renală, eliminarea PSP scade între 50—25%, iar în uremie chiar sub 25%.

Explorarea mecanismelor de concentrare și diluție. Explorarea mecanismelor de economisire a apei sau electroliților în ansamblul lor constă în măsurarea variațiilor osmolarității urinei în condiții de încărcare sau de restricție apoasă.

Probele care explorează capacitatea de diluție și concentrare a rinichiului sunt foarte numeroase astăzi.

Proba de diluție și concentrare imaginată de Volhard este dintre cele mai folosite. Ea constă în urmărirea din jumătate în jumătate de oră a volumului și densităților urinare după ingestia a 1 500 ml apă (proba diluției) și apoi a acelorași constante în cursul următoarelor 18 ore de completă restricție lichidiană (proba concentrării).

În stare normală, în timp de 4 ore se elimină cel puțin 1 500 ml de urină sau, de cele mai dese ori, peste 1 500 ml, prin antrenarea apei din depozitele organismului. În primele 2 ore se elimină mai mult de jumătate din cantitatea administrată.

Densitatea celor opt probe scade treptat de la 1 020—1 022, cât este în mod normal, la 1 001—1 003, în cel puțin una din probe. În condiții patologice, proba diluției poate arăta că rinichiul bolnav nu elimină mai mult de jumătate din lichidul ingerat în primele 4 ore (opsiurie), iar densitatea urinei nu scade sub 1 010 (izostenurie).

În partea a doua, după ce subiectul primește un regim uscat și hiperproteic (proba de concentrare), subiectul elimină în mod normal doar 300—700 ml de urină, în timp ce densitatea depășește în cel puțin una din probe valoarea de 1 028. Proba de concentrare poate arăta că un rinichi cu disfuncție elimină în cursul acesteia o cantitate de urină de două ori mai mare decât lichidul ingerat, iar densitatea urinei nu depășește 1 020.

Alte probe de explorare renală. Examenul radiologic al rinichiului și aparatului urinar constituie unul din mijloacele importante de diagnostic în bolile de rinichi. Metodele de explorare radiologică se adresează rinichiului și căilor urinare prin radiografia renală simplă și urografia descendentă, în care se utilizează o substanță de contrast injectată intravenos.

De asemenea, se pot obține date asupra vaselor renale prin intermediul: aortografiei, arteriografiei renale selective și flebografiei.

Puncția-biopsie renală prelevează un fragment de rinichi care poate fi ulterior studiat la microscop.

Explorarea funcțională a rinichiului cu ajutorul radioizotopilor: nefrograma izotopică, scintigrafia renală și testul fixării renale a mercurului radioactiv.

Nefrograma radioizotopică constă în înregistrarea continuă timp de 15—20 de minute a radioactivității regiunilor lombare după administrarea rapidă intravenoasă a unei cantități de 10—30 μCi hipuram ^{131}I diluat în 0,5—1 cm^3 de ser fiziologic.

11.9. FIZIOLOGIA CĂILOR URINARE

După ce a parcurs tubii și canalele colectoare, urina trece prin vârful piramidei Malpighi în calicele bazinetului. De aici, prin bazinet și uretere se scurge în vezică. Vezica urinară este un rezervor extensibil care permite să se acumuleze cantități relativ importante de urină. Periodic, acest rezervor vezical se golește. Deși se formează în mod continuu la

nivelul rinichilor, urina este eliminată la exterior, din vezică prin uretră, în mod discontinuu, prin actul micţiunii.

Formate din unirea calicelor, fiecare din cele două bazinete reprezintă o dilataţie în formă de pâlnie a părţii superioare a ureterelor.

Bazinetul şi ureterele au o structură identică căreia i se disting trei tunici, din care cea mai importantă este stratul mijlociu, constituit din două pături de musculatură netedă: longitudinală internă şi circulară externă.

Ureterele se prezintă ca nişte tuburi musculoase, cu posibilităţi de a se contracta şi relaxa. Această motricitate este autonomă datorită existenţei plexurilor intramurale care se află sub influenţa inervaţiei simpatice şi parasimpatice. Simpaticul are, în general, o acţiune relaxantă asupra musculaturii netede ureterale, pe când parasimpaticul este stimulator al mişcărilor ureterului.

Factorul principal de stimulare a mişcărilor este reprezentat de distensia moderată a peretelui. Aceasta apare ca urmare a creşterii presiunii intraureterale. Mişcările ureterelor au toate caracteristicile undelor peristaltice. Ele încep la nivelul bazinetului şi se propagă de-a lungul ureterelor, pentru a se termina la abuşarea lor în vezică. Spaţiate în general la intervale de 1—8 minute, aceste unde peristaltice pot fi mai frecvente, ajungând până la 5—6 pe minut, când fluxul urinar este crescut. Acest peristaltism are rol propulsor pentru urină. La om, datorită ortostatismului, gravitaţia apare ca un alt factor care ajută progresarea urinei spre vezică.

Frecvenţa undelor peristaltice se poate observa prin intermediul cistoscopiei, şi anume prin apariţia picăturilor de urină la cele două orificii ureterale sau prin intermediul examenului radiologic: radioscopie, radiografie seriată, radiocinematografie după administrarea de substanţe opace la raze X.

11.10. FIZIOLOGIA VEZICII URINARE. MICŢIUNEA

Vezica urinară este un rezervor sferoid, musculo-cavitar cu suprafaţa interioară acoperită de o mucoasă constituită dintr-un epiteliu pluristratificat. Pătura mijlocie este formată din fibre musculare netede repartizate în trei pături, mai mult sau mai puţin evidente.

Ansamblul muşchiului vezical formează detrusorul. În apropierea uretrei el formează colul vezical, care, din punct de vedere fiziologic, reprezintă cea mai importantă zonă, datorită faptului că la acest nivel se află aparatul sfincterian al cărui joc permite replierea rezervorului vezical şi vidarea sa în timpul micţiunii.

Muşchiul neted al colului constituie sfincterul intern, cu rol funcţional deosebit, datorită faptului că fibrele sale se pot contracta independent de cele ale detrusorului. Această formaţiune de musculatură netedă este dublată de sfincterul extern sau striat (muşchiul compresor al uretrei), care, făcând parte din muşchii vieţii de relaţie, se contractă voluntar.

Vezica urinară nu este însă un simplu rezervor elastic a cărui umplere determină o presiune cu atât mai mare cu cât distensia este mai pronunţată. În mod obişnuit, pe măsura acumulării de urină, vezica are posibilitatea de a-şi adapta pereţii la conţinut. Este vorba de o adaptare a tonusului fibrelor musculaturii netede, adaptare căreia rezervorul vezicii îi datoreşte plasticitatea sa. Vezica urinară se poate destinde de aproximativ 5—6 ori fără să se producă modificări ale presiunii intracavitare.

Deci, între gradul de umplere şi presiunea intracavitară a vezicii nu există o relaţie de directă proporţionalitate. Între 5—250 ml conţinut intravezical, presiunea rămâne constantă în jurul a 10 cm^3 apă. Când cantitatea de urină din vezică depăşeşte 250 ml, se produce o distensie din ce în ce mai mare, determinând creşterea presiunii intravezicale. Această creştere presională se produce treptat, aşa încât, în momentul în care ajunge la nivelul critic de 15—17 cm^3 apă, se determină declanşarea actului micţiunii. Cu cât distensia este mai mare, cu atât impulsurile sosite de la vezică sunt mai intense şi devin dureroase.

La valorile presionale intravezicale de 15—17 cm^3 apă se declanşează actul neuro-reflex al micţiunii, vezica se contractă şi sfincterul intern se relaxează — este cazul micţiunii la copil. Pe măsură ce se dezvoltă căile spinale şi centrale (encefalice) ale sistemului nervos, aferenţele de la vezică urcă spre centrii coordonatori ai vieţii voluntare, sesizând scoarţei stadiul de plenitudine a vezicii. De la nivelul cortexului pornesc influxuri eferente de comandă a golirii vezicale sau de reţinere a urinei în vezică. Cu alte cuvinte, apare cea de a doua componentă a mecanismului micţiunii, şi anume componenta voluntară, transformând micţiunea într-un act mixt neuro-reflex şi voluntar.

În cazul când se comandă eliminarea, impulsurile eferente vor activa musculatura pereţilor abdominali, pentru contractarea acestora, şi, concomitent, vor acţiona şi la nivelul sfincterului extern, pentru relaxarea lui. Dacă ambianţa nu permite, influxurile centrale vor realiza pe aceleaşi căi contracţia sfincterului extern şi reţinerea urinei. Retenţia voluntară de urină este posibilă până la presiuni de 70—80 cm^3 apă. Peste aceste valori se produce eliminarea urinei din vezică prin prea plin, retenţia voluntară fiind imposibilă.

11.10.1. MECANISMUL NEURO-REFLEX AL MICŢIUNII

S-a prezentat mai înainte că micţiunea se produce printr-un mecanism neuro-reflex. Impulsurile iniţiate în însuşi peretele vezical, datorită distensiei sale, sunt conduse prin fibrele senzitive (parasimpatice) la nivelul centrilor nervoşi lombo-sacraţi, de unde, pe căile eferente, este transmisă comanda la formaţiunea efectoare, detrusorul vezical şi aparatul sfincterian. Calea eferentă este reprezentată de fibre simpatico-parasimpatice.

Fibrele simpatice îşi au originea în corpii neuronilor situaţi în coarnele laterale ale măduvei lombare. De la acest nivel emană fibrele preganglionare, care ajung la nivelul ganglionilor simpatici paravertebrali L_1—L_4. De aici pleacă fibrele postganglionare, realizând nervul presacrat,

de unde vor lua naştere nervii hipogastrici, care se distribuie atât corpului vezical, cât şi sfincterului intern determinând relaxarea peretelui vezical. Fibrele parasimpatice îşi au originea în măduva sacrată S_1—S_3, coboară pe calea nervilor pelvici spre vezică. Sistemul nervos parasimpatic determină contracţia vezicii urinare şi relaxarea sfincterului intern.

Putem considera, deci, inervaţia simpatică ca un sistem al reţinerii urinei şi umplerii vezicale, în timp ce inervaţia parasimpatică este responsabilă de evacuarea rezervorului vezical în timpul micţiunii.

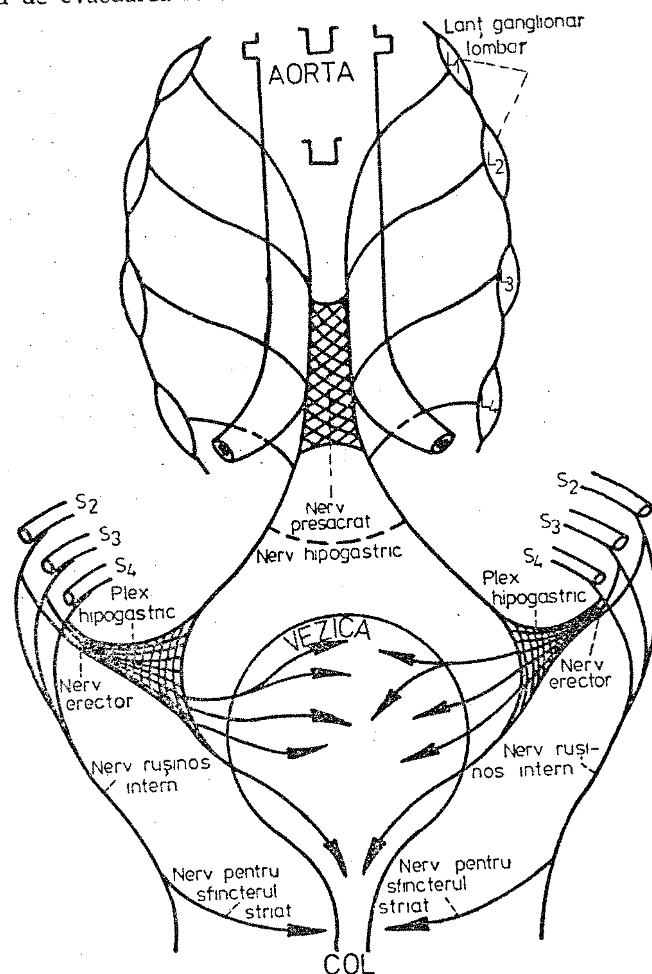


Fig. 387. Schema inervaţiei vezicii urinare.

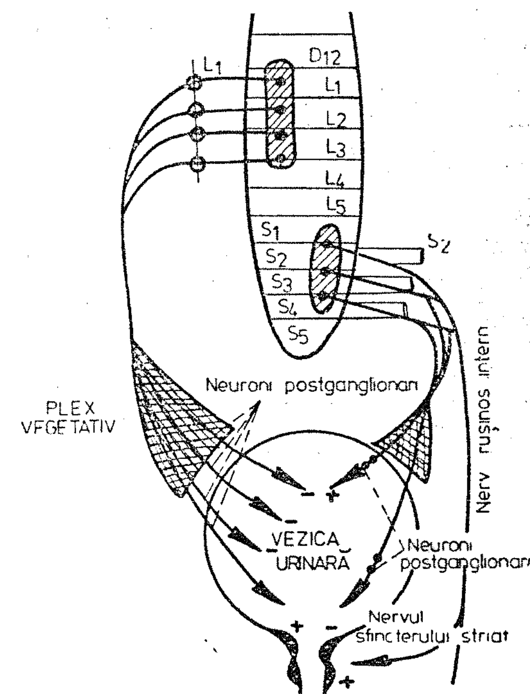


Fig. 388. Diferitele formaţiuni nervoase implicate în actul micţiunii.

Dar, în afara acestei inervaţii, căile urinare prezintă şi o inervaţie somatică, mai ales pentru uretra posterioară. Sfincterul extern este inervat de fibrele nervului ruşinos intern, care are rolul de a creşte tonusul acestuia, aşa încât face posibilă rezistenţa la presiunea intravezicală de până la 70 cm^3 apă (fig. 387).

Deci, aparatul musculos vezico-sfincterian, controlat de inervaţia vegetativă, face din actul micţiunii un act reflex. Componenta neuro-reflexă predomină la copil, care, până la vârsta de un an şi jumătate, nu-şi poate controla micţiunea. După această perioadă se adaugă şi componenta voluntară, care face din actul micţiunii un proces conştient.

S-a observat că secţiunile de măduvă, apărute în mod accidental după traumatisme, nu compromit actul micţiunii dacă sunt localizate deasupra măduvei lombo-sacrate. Aceasta demonstrează că sediul comenzilor nervoase ale acestui aparat vezico-sfincterian este asigurat prin centrii nervoşi în măduva lombo-sacrată. Ansamblul acestor centri alcătuieşte centrul vezico-spinal Budge (fig. 388).

Leziuni medulare joase, care distrug acest centru reflex, sunt urmate de tulburări grave ale micţiunii, eliminarea de urină producându-se prin prea plin, picătură cu picătură.

La om, după simpatectomie lombară, s-au observat micţiuni frecvente şi în cantitate mică. Pe parcurs, aceste tulburări se compensează, aşa încât în lunile următoare se ajunge la o golire vezicală la intervale de timp mai mari. În mod normal, numărul micţiunilor este de 3—4 în timpul zilei şi 1—2 în timpul nopţii.

În anumite circumstanţe pot să apară diferite tulburări în funcţia de eliminare a urinei. Astfel, oliguria reprezintă scăderea cantităţii de urină eliminată în 24 de ore, în timp ce poliuria traduce creşterea cantităţii de urină eliminată în 24 de ore. Polakiuria reprezintă creşterea frecvenţei micţiunilor în 24 de ore. Prin disurie înţelegem apariţia unor micţiuni frecvente şi dureroase.

Retenţia de urină reprezintă imposibilitatea eliminării de urină din vezică. Cele mai frecvente cauze sunt: prostatitele cronice hipertrofiate, cancerul de prostată. Anuria este rezultatul lipsei de formare a urinei. La copil pot apărea anumite tulburări în procesul de eliminare a urinei, cunoscute sub numele de enurezis, şi se datoresc tulburării actului neuroreflex sau de coordonare centrală a actului de micţiune, manifestat prin micţiuni nocturne involuntare.

12. FIZIOLOGIA PIELII

Particularităţi morfo-funcţionale. Pielea este cel mai mare organ al corpului uman, cu o greutate de 4—6 kg şi o suprafaţă de 1,70—1,75 m², fiind compusă din trei straturi reprezentate de epiteliu (epidermul), matrice conjunctivă (dermul) şi ţesut grăsos (hipodermul). Ea include şi alte ţesuturi, exceptând osul şi cartilajul (fig. 389).

Epidermul este un epiteliu stratificat şi cornificat, care are ca element structural keratinocitul, dar conţine şi celule dendritice (cu prelungiri), ca melanocitul, celula Langerhans, celula Merkel ş.a. Din profunzime spre suprafaţă, epidermul este format din următoarele straturi: ba-

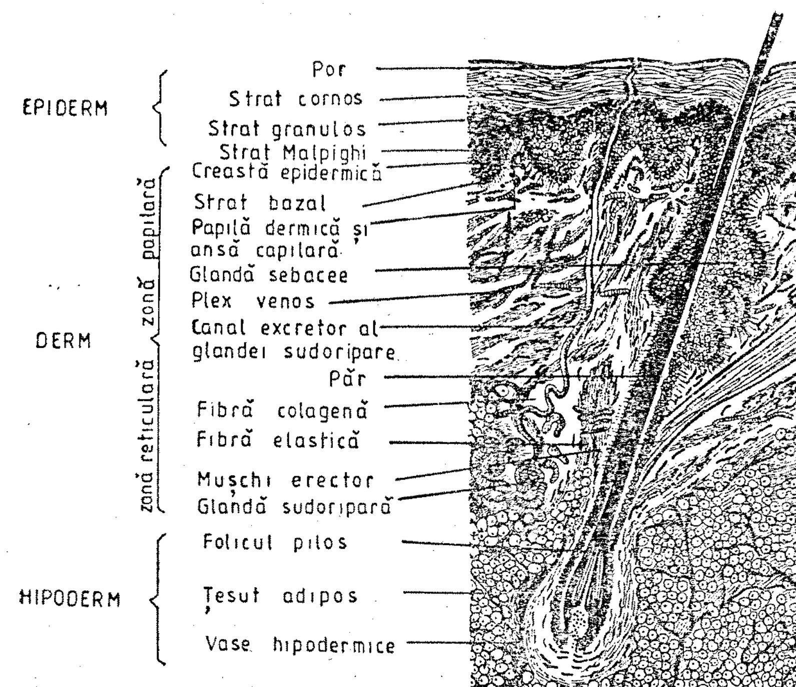


Fig. 389. Reprezentare schematică a structurii histologice a pielii (după Martinaud şi Seroussi, 1977).

zal, malpighian (spinos), granulos, lucios și cornos. El este separat de derm prin membrana bazală dermo-epidermică.

La rândul său, dermul este un țesut conjunctiv, fiind format din celule, fibre și substanță fundamentală, incluzând, de asemenea, vase, nervi, unități pilo-sebacee apocrine, glande ecrine, mușchi.

Hipodermul este format din lobuli grăsoși, separați prin travee de țesut conjunctiv, care conțin vase și nervi.

Ca organ complex, pielea prezintă funcții multiple, mai mult sau mai puțin specifice, începând cu funcțiile de protecție și depuratoare și sfârșind cu funcțiile: metabolică, secretoare, receptoare și termoreglatoare. În cele ce urmează vor fi trecute în revistă principalele funcții ale pielii, insistându-se asupra rolurilor sale fiziologice de barieră protectoare și de organ secretor și excretor.

12.1. FUNCȚIA DE PROTECȚIE

Protecția mecanică, chimică, termică, fizică, antimicrobiană etc. și impermeabilitatea pielii la apă se datoresc în primul rând epiteliului cornos al epidermului bogat în keratină.

12.1.1. PROCESUL DE KERATINIZARE

Keratinizarea epidermului este o formă de diferențiere a keratinocitelor epidermice și anexiale. Acest proces cuprinde fenomene degenerative și de sinteză.

Fenomenele degenerative sunt reprezentate de alterări structurale ale nucleilor, organitelor celulare, membranelor plasmatice și desmozomilor, evidențiate prin microscopie electronică.

Citoplasma keratinocitelor bazale și din porțiunea joasă a stratului spinos conține numeroase organite celulare. Pe măsură ce celulele evoluează din profunzime spre suprafață, nucleii și organitele celulare dispar gradual, datorită intervenției unor enzime lizozomale. ADN nuclear este înlocuit de histone și alte proteine sintetizate de către celule în stratul granulos, iar membranele plasmatice sunt îngroșate de un depozit material dens, depus pe lamina internă, formându-se o „bandă marginală" paralelă cu suprafața cutanată. Insolubilitatea și stabilitatea membranelor celulare sunt datorate prezenței punților disulfidice și altor legături rezistente.

Keratinocitele sunt atașate între ele prin plăcuțe de legătură, numite desmozomi, care se rup și se reformează continuu, pe măsură ce celulele evoluează spre suprafață. În partea superioară a stratului granulos și în stratul cornos, desmozomii și „banda marginală" formează un strat continuu. În stratul cornos se produce clivajul desmozomilor, ceea ce duce la separarea celulelor cornoase.

Procesele sintetice se asociază celor degenerative în cursul keratinizării, determinând sinteza tonofilamentelor, a keratinozomilor, a unor proteine distincte (keratohialina, filaggrina, keratina).

În celulele bazale sunt sintetizate activ tonofilamente care, pe măsura diferențierii keratinocitelor, se grupează în benzi. În stratul cornos, agregatele de tonofilamente bogate în grupări sulfhidril libere formează proteina fibroasă numită alfa-keratină, care este înglobată într-o matrice amorfă, bogată în sulf. Proteina matricei derivă din granulele de keratohialină, formate inițial în stratul spinos superior și devenind mai evidente în stratul granulos. Prezența legăturilor disulfidice în proteina amorfă a matricei determină inerția chimică și rezistența stratului cornos.

Filaggrina, sintetizată sub forma unui precursor (profilaggrina), se asociază keratinei (două molecule de filaggrină la trei molecule de keratină), pentru a forma macrofibrile din familia filamentelor intermediare.

Keratinozomii (granule lamelare, cementozomi, corpi Odland) apar în celule în partea superioară a stratului spinos, în apropierea aparatului Golgi, și migrează în citoplasmă, fuzionând cu membrana plasmatică și descărcând componenții lor în spațiul intercelular. Ei au 300 nm diametru, o structură lamelară ordonată și un conținut în fosfolipide, glicoproteine, fosfataze acide. Fosfolipidele contribuie la realizarea funcției de barieră a stratului cornos, iar fosfatazele acide favorizează descuamația prin dizolvarea structurilor intercelulare adezive. Astfel, keratinocitele pierd nucleii și organitele citoplasmatice și devin pline cu filamente bogate în grupări sulfhidril, care sunt înglobate într-o matrice amorfă, bogată în legături disulfid, derivată din granulele de keratohialină. Complexul este înconjurat de o membrană îngroșată, insolubilă, datorită legăturilor disulfidice și altor punți chimice rezistente. Lipidele bipolare, descărcate în spațiul intercelular de către keratinozomi, contribuie la impermeabilizarea stratului cornos. Keratina rezultată aparține familiei de keratine cu structură polipeptidică și greutate moleculară variabilă între 40—68 000 daltoni.

Ele sunt insolubile în soluții apoase acide, alcali și solvenți organici, dar pot fi solubilizate în prezența unor substanțe denaturante concentrate.

Structura keratinelor este spiralată (helicoidală), centrul moleculei fiind alfa-helicoidal, iar periferia formată din fragmente variabile, nespiralate.

Sinteza keratinei este controlată genetic, existând câte 4—10 gene implicate în sinteza fiecărei subfamilii de keratine.

Fiecare din polipeptidele keratinei este codificată separat în genom și fiecare are un ARN mesager propriu. Polipeptidele mari, cu greutatea moleculară de 65—68 000 daltoni, sunt produse în straturile superioare ale epidermului, ca precursori direcți ai keratinei. Keratogeneza este accentuată de către estrogeni, corticosteroizi, extracte timice, presiune mecanică, radiații solare și inhibată de către hormonii tiroidieni și vitamina A.

12.1.2. MELANOGENEZA

Este un proces fiziologic la nivelul pielii de producere a pigmentului melanic (melanină).

Celulele implicate în această sinteză sunt *melanocitele*, celule dendritice situate între keratinocitele bazale, în matricea foliculului pilos din derm. Fiecare melanocit cedează pigmentul melanic la 36 de keratinocite din jur, constituind unitatea epidermică de melanină. Transferul pigmentului are loc prin fagocitarea capătului prelungirilor dendritice de către keratinocite (fig. 390).

Melanocitele conțin organite specializate în sinteza melaninei, *melanozomii*, care progresează din zona perinucleară spre dendrite, trecând prin patru stadii succesive. În stadiul I, melanozomii sunt sferici și conțin lamele concentrice orientate longitudinal, cu o periodicitate distinctă. În stadiul II sunt ovali, cu numeroase filamente longitudinale paralele, fără depunere de melanină. În stadiul III, structura lamelară este parțial mascată de depunerea de melanină, iar în stadiul IV, melanozomii sunt electronoopaci, melanina fiind depusă pe întreaga structură.

Melanozomii conțin proteine ale matricei structurale, tirozinază, o enzimă care catalizează biosinteza melaninei, și alte proteine de structură și funcție nedeterminate.

Diferențele de culoare între pielea albă și cea neagră se datoresc melanocitelor și melanozomilor. Deși nu există diferențe de densitate a melanocitelor între cele două tipuri de piele, pe o anumită zonă topografică melanocitele din pielea neagră sunt mai mari, mai dendritice, o proporție mai mare din ele conținând melanină. Melanozomii din pielea neagră sunt mai numeroși, mai mari, dispersați, cu un conținut mai bogat în melanină; ei sunt degradați mai lent prin enzimele lizozomale, odată transferați keratinocitelor. Melanozomii din pielea albă sunt mai mici și agregați în grupuri de 2—3; aceste agregate, fiind legate de membrana unui fagolizozom, realizează degradarea mai rapidă.

Sinteza melaninei (calea clasică Mason-Raper) include următoarele etape: tirozinaza convertește tirozina la 3,4-dihidroxifenilalanină (DOPA)

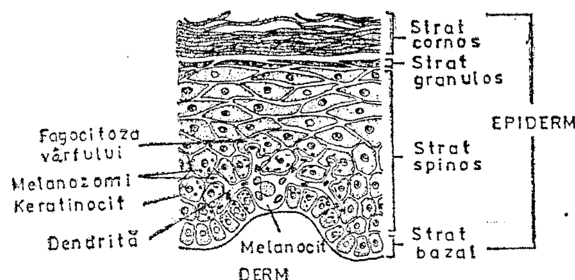


Fig. 390. Unitatea epidermică de melanină (după Bolognia și Pawelek, 1988).

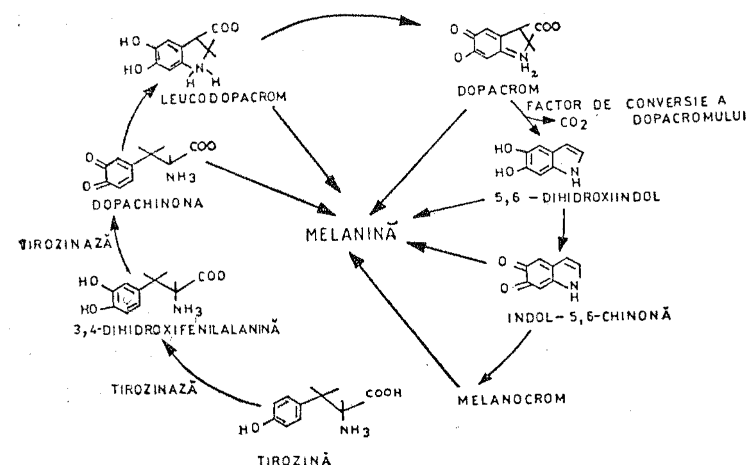


Fig. 391. Sinteza melaninei (după Bolognia și Pawelek, 1988).

și oxidează DOPA la dopachinonă. Reacțiile ulterioare sunt menționate în figura 391.

Tirozinaza are un rol important în sinteza melaninei, nivelul ei de activitate corelându-se cu gradul de producere a pigmentului. S-au descris mai multe tipuri de tirozinază, care diferă prin localizarea celulară și tipurile de glicozilare. Aceste ultime modificări translaționale se produc în cisternele aparatului Golgi, înainte de încorporarea enzimei de către melanozomi.

La om există două tipuri majore de melanină: *eumelanina* și *phaeomelanina*. Eumelanina este un heteropolimer brun-negru, conținut de către melanozomii ovali, care se formează pe calea menționată mai sus. Phaeomelanina este un compus galben-roșu, conținut de către melanozomii sferici, având o cale de sinteză diferită: dopachinona reacționează cu grupul tiol al cisteinei, formându-se 5-S-cisteinil-dopa, care se oxidează, dând *phaeomelanina*.

Printre factorii care influențează melanogeneza figurează hormonii stimulanți ai melanocitelor (melanotropine, alfa-MSH, gamma-MSH), care sunt peptide mici, cu 13—18 aminoacizi, produse la vertebrate de lobul intermediar al hipofizei, iar la om de către adenohipofiză. Ele sunt produse de clivaj ale unui peptid precursor comun: proopiomelanocortin, din care derivă pe lângă melanotropine și corticotropina, beta-lipotropina și beta-endorfina.

Acțiunea MSH de producere a creșterii pigmentației pielii a fost demonstrată pe modele animale și umane. MSH se leagă de receptori specifici de pe suprafața melanocitelor, acționând predominant în faza G_2 a ciclului celular. Formarea complexului hormon-receptor este urmată

de stimularea adenilat ciclazei și de creșterea nivelului intracelular a adenozin monofosfatului ciclic (cAMP), care duce la o activitate crescută a tirozinazei și depunerea de melanină.

Radiațiile ultraviolete sunt un alt factor de stimulare a melanogenezei. Răspunsul sistemului pigmentar al pielii la acțiunea acestora este de două tipuri:

— pigmentarea imediată, care se produce în minute de la expunerea la soare și se șterge după 6—8 ore, fiind produsă de ultravioletele cu lungime mare de undă (UVA) și de lumina vizibilă. Aceasta este rezultatul unei oxidări a melaninei preexistente sau a precursorilor ei, mai mult decât al sintezei de pigment nou. După unele date, s-ar produce și o migrare periferică a melanozomilor în melanocite;

— pigmentarea întârziată, datorită atât UVA, cât și UVB (cu lungimea medie de undă), aparentă la 48—72 de ore și persistentă, este rezultatul unei noi producții de melanină.

După expunerea la ultraviolete, mărimea melanocitelor și nivelul activității tirozinazei cresc. După expuneri repetate cresc numărul melanocitelor care sintetizează activ melanina și numărul de melanozomi în stadiul IV, transferați keratinocitelor. Efectele ultravioletelor asupra producerii de melanină sunt legate de proprietățile fotoprotectoare ale melaninei. Pigmentul melanic protejează tegumentele contra radiațiilor ultraviolete.

Alți factori care stimulează melanogeneza sunt: estrogenii și progesteronul, ACTH, prostaglandinele E_2 și D_2, Cu, As ș.a.

Factorii care inhibă melanogeneza sunt: tiamina, acidul ascorbic, hidrochinona, Hg, Ag ș.a.

12.1.3. PRODUCEREA FANERELOR (PĂRUL ȘI UNGHIILE)

12.1.3.1. Părul

Părul nu are funcție de protecție la om, fiind doar ornament al corpului, cu rol psihologic important.

Ritmul de creștere a părului variază cu specia și cu regiunea corpului. Măsurătorile cele mai sigure, prin marcarea cisteinei și autoradiografie, au evidențiat o rată zilnică medie de creștere de 0,37 mm pentru părul scalpului uman. Raderea la intervale regulate selecționate sau fixarea de tuburi capilare gradate în jurul unor peri în creștere au dus la estimări asemănătoare.

La femeie, părul scalpului crește mai repede și părul de pe corp mai încet decât la bărbat. Rata de creștere a părului de pe corp la om este mărită de hormonii androgeni și, probabil, este diminuată de hormonii estrogeni. Diferiți alți factori endocrini influențează rata creșterii părului la animale și om.

Ciclul evolutiv al părului cuprinde trei faze: de creștere (anagen), de involuție (catagen) și de moarte (telogen).

Stadiul anagen se caracterizează prin formarea unei noi matrice regeneratoare a părului, a unui nou bulb și, apoi, a unei noi tije care

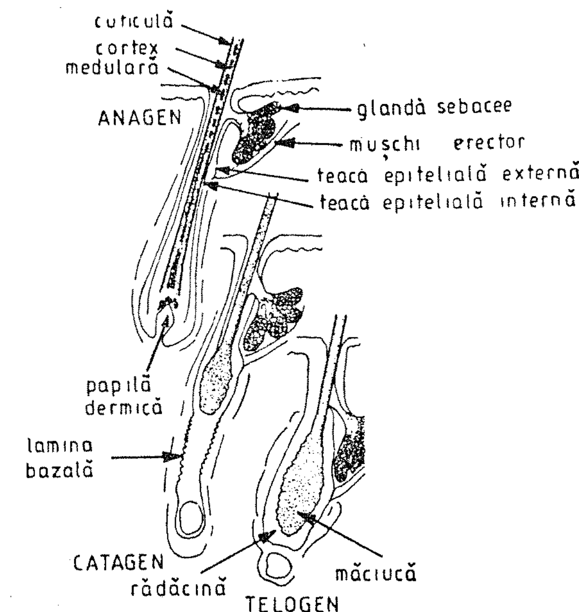


Fig. 392. Ciclul evolutiv al foliculului pilos uman (după Fitzpatrick și colab., 1987).

avansează în sus până la suprafața pielii, dislocând vechiul fir de păr mort. În catagen, celulele matricei încetează proliferarea, producându-se involuția până la dispariția acesteia. În telogen, părul mort „în măciucă" ascensionează până la nivelul zonei de inserție a mușchiului erector și apoi se elimină (fig. 392).

Steroizii androgeni, enzimele care îi convertesc și proteinele care îi leagă au rol în creșterea părului sexual și în producerea calviției (alopecia de tip masculin). Corticosteroizii, ACTH, hormonul somatotrop produc creșterea pilozității. Estrogenii stimulează indirect pilogeneza axilară și pubiană. Hormonii tiroidieni sunt indispensabili pentru creșterea normală a părului.

Razele ultraviolete și infraroșii fac parte și ele dintre factorii care stimulează pilogeneza.

12.1.3.2. Unghiile

Unghiile îndeplinesc următoarele funcții:

— datorită durității și flexibilității lor, au rol de protecție a extremității degetelor de la mâini și de la picioare;

— reprezintă un element anatomic indispensabil pentru finețea sensibilității tactile pulpare, din cauza planului fix de contrapresiune pe care îl realizează;

— rol de prehensie prin marginea liberă;
— rol de unealtă personală, folosită pentru a scărpina, a curăța o suprafață, a cânta la un instrument și, într-o oarecare măsură, de armă de apărare sau atac, când servește la zgâriat, la strangulare etc.;
— rol estetic, important în special pentru persoanele de sex feminin.

Rata de creștere a unghiei este în medie de 0,5—1,2 mm/săptămână pentru unghiile de la mâini. Unghiile de la picioare cresc de două ori mai încet.

Rata de creștere este mai mare vara, în climat cald, în a doua decadă a vieții, în timpul sarcinii, după traumatisme, după avulsie. Înfometarea, unele boli infecțioase virale duc la reducerea creșterii unghiei sau la subțierea și canelarea lamei.

12.2. FUNCȚIILE DE SECREȚIE ȘI EXCREȚIE ALE PIELII

Funcția de secreție este asigurată de glandele sebacee și sudoripare.

12.2.1. SECREȚIA SEBACEE

Sebumul este produsul de secreție a acestor glande acinoase, atașate foliculului pilos și dispuse de predilecție pe anumite zone cutanate (frontal, la marginea zonei piloase a scalpului, sprâncenar și intersprâncenar, nazo-genian, mentonier, presternal, interscapular). Mecanismul de secreție este de tip holocrin, întreaga celulă sebacee și conținutul ei fiind eliminate în ductul secretor. Sebumul reprezintă produsul final al diferențierii terminale a unei populații de celule germinative. Sebogeneza este un proces continuu, analog cornificării epidermului.

Sebumul conține un amestec de lipide, componentele majore fiind reprezentate de trigliceride, esteri ai ceridelor, squalen, esteri de colesterol, colesterol. Prin scindarea trigliceridelor, de către lipazele secretate de flora bacteriană a infundibulului folicular, rezultă acizi grași liberi.

Funcțiile sebumului. La animal, sebumul protejează părul de umiditate și îl izolează de căldură. De asemenea, secreția sebacee poate fi odoriferă, servind ca factor de atracție sexuală.

La om, funcțiile îndeplinite la animal fiind nerelevante, sebumul îndeplinește alte roluri: de barieră de protecție, în absorbția percutanată, activitate antifungică, precursor al vitaminei D ș.a.

Controlul secreției glandelor sebacee. Glandele sebacee, dezvoltate din luna a 4-a a vieții intrauterine, involuează după naștere, rămânând mici și inactive în decursul copilăriei. Maturarea sebacee începe la 7—8 ani și continuă în adolescență, secreția de sebum fiind maximă în anii târzii ai adolescenței. Ulterior, nivelul secreției sebacee scade, rămânând relativ constant până la vârste înaintate. O descreștere marcată este remarcată după 50 de ani la femeie și nu înainte de 70 de ani la bărbat.

Reglarea secreției de sebum este sub control predominant hormonal. Androgenii sunt principalii hormoni cu efect stimulant la pubertate. Administrarea acestor compuși la persoanele cu glande sebacee inadecvat stimulate duce la creșterea producției de sebum.

Alături de androgenii gonadali, cei adrenali stimulează glanda sebacee la femeie. Supresia adrenocorticală cu un glucocorticoid exogen poate descrește producția de sebum la femeie, ca și la bărbat.

Acțiunea hipofizei asupra secreției de sebum este indirectă, datorită eliberării continue de hormoni tropi hipofizari. Nu există un hormon sebotropic specific, dar gonadotropinele, prin stimularea gonadelor, acționează în acest sens. În plus, este posibil ca TSH și ACTH să aibă efecte similare. Studiile pe animale au dovedit că MSH, hormonul de creștere și prolactina stimulează dezvoltarea glandelor sebacee. Estrogenii se opun efectului stimulant al androgenilor la doze mari, gonadotropin-inhibitoare. Progesteronul, în doze fiziologice, nu are acțiune asupra secreției de sebum la bărbat și nu se remarcă o variație semnificativă a nivelului acesteia la femeie în timpul ciclului menstrual.

Hormonii tiroidieni pot să influențeze secreția de sebum, în hipotiroidism nivelul acesteia fiind scăzut.

Factorii nervoși care influențează secreția glandelor sebacee sunt puțin cunoscuți. Se remarcă lipsa de răspuns atât la denervare, cât și la excitarea neuronală sau administrarea de mediatori ai neurotransmiterii, ca acetilcolina și norepinefrina.

Secreția de sebum este însă influențată de lipoliza microbiană și tensiunea intrafoliculară.

În ceea ce privește lipoliza microbiană, secreția sebacee bogată în acizi grași saturați și trigliceride determină dezvoltarea florei microbiene saprofite, care produce, prin scindarea lipidelor, acizi grași nesaturați, cu acțiune antimicrobiană.

Tensiunea intrafoliculară, determinată de cantitatea și calitatea secreției sebacee, este un alt factor de control al acesteia. Când stratul de sebum de la suprafața pielii depășește grosimea necesară, se produce o îngreunare a eliminării secreției, presiunea intrafoliculară crește și secreția scade. Când stratul de sebum de la suprafață s-a subțiat, presiunea intrafoliculară scade și secreția crește.

12.2.2. SECREȚIA SUDORALĂ

Secreția sudorală este produsul glandelor sudoripare, care sunt de două tipuri: ecrine și apocrine.

Glandele sudoripare ecrine sunt formate dintr-un glomerul secretor, situat profund dermo-hipodermic, un conduct sudorifer dermic și un conduct sudorifer epidermic, deschizându-se la suprafața pielii printr-un orificiu numit por. În condiții de repaus secretor, porul sudoripar este acoperit de un opercul de keratină. Glandele sudoripare ecrine sunt răspândite neuniform pe întreaga suprafață a tegumentelor, în număr total

de 2—5 milioane. Au densitatea cea mai mare pe palme și tălpi, fiind mai numeroase la bărbat.

Glandele sudoripare apocrine au o morfologie asemănătoare celor ecrine, glomerulul fiind însă mai voluminos. Ele se deschid fie la nivelul foliculului pilo-sebaceu, fie direct la suprafața pielii. Numărul lor este mult mai redus și sunt dispuse în regiunile axilare, perineo-genitale și la nivelul areolei mamare.

Din punct de vedere funcțional, glandele sudoripare ecrine sunt merocrine, celula secretoare rămânând intactă. Glandele sudoripare apocrine au o secreție holomerocrină, o parte din citoplasma celulelor fiind eliminată odată cu produsul de secreție.

De menționat că nu toate glandele sudoripare ecrine funcționează în același timp, existând un raport de 16/14 între cele în fază secretoare și cele în fază de repaus. Perioada de activitate este întreruptă de câteva minute de repaus. Creșterea temperaturii ambiante și efortul fizic alungesc perioada de activitate a glandelor. În aceste condiții, crește cantitatea de sudoare eliminată, în timp ce concentrația acesteia scade.

a) Producerea secreției sudorale ecrine. Procesul secretor începe în celulele palide ale glomerulului sudoripar ecrin, inervate predominant de fibre nervoase simpatice colinergice, nemielinizate. Rare terminații nervoase adrenergice sunt remarcate în vecinătatea glandelor sudoripare ecrine. Sub acțiunea unor mediatori chimici variați, ca acetilcolina, calciul, prostaglandina E_1, epinefrina, are loc o creștere a transportului membranar de Na, Cl, K și alți electroliți, care difuzează în citoplasma celulei palide. O pompă de sodiu localizată pe membrana plasmatică, canaliculară, a aceleiași celule intervine apoi în transportul activ al Na în canaliculi, urmând transportul Cl și al apei. Rezultă astfel sudoarea „precursoare", izotonică cu plasma. Sub acțiunea aldosteronului, la nivelul epiteliului conductului sudoripar se produce reabsorbția Na, în schimb parțial cu K. Datorită relativei impermeabilități pentru apă, ce este astfel mai puțin reabsorbită, se formează o soluție hipotonă, care este sudoarea finală. Spre deosebire de celulele palide, celulele întunecate ale glomerulului secretor ecrin secretă mucină. Contracția glomerulului prin celulele mio-epiteliale joacă un rol redus în eliminarea secreției sudorale la suprafața pielii. Creșterea sudorației este datorită în special măririi ratei și nivelului sudorii secretate de către celulele palide, ca răspuns la stimuli sudoriferi.

Caracterele și compoziția sudorii ecrine. Sudoarea ecrină este o soluție incoloră, hipotonă, mirositoare, cu densitatea specifică între 1 001 și 1 015 și pH-ul între 4,5 și 5,5. Ea conține 99% apă și 1% substanțe dizolvate. Compușii minerali sunt reprezentați de: Na, Cl, K, Ca, P, Mg, I, bicarbonat, sulfat, Fe, Zn ș.a.

Dintre compușii organici azotați, sudoarea ecrină conține proteine și substanțe rezultate din degradarea acestora: uree, acid uric, creatinină, amoniac, aminoacizi, iar din cei neazotați — acid lactic, urme de glucoză, vitamine (C, B_2, B_6) ș.a. În compoziția ei pot fi evidențiate, de asemenea, imunoglobuline, histamină, bradikinină, prostaglandine, enzime proteolitice (proteaze) ș.a.

Concentrația diferitelor substanțe din sudoarea ecrină variază în funcție de rata sudorației. O rată crescută produce o eliminare de concentrații mai mari de Na și Cl și concentrații mai mici de K, lactat și uree.

Tabelul XXXIII prezintă concentrația principalilor compuși ai sudorii ecrine.

TABELUL XXXIII

Principalii constituenți chimici ai sudorii ecrine

		g/dl	g/dl
Apa 99%			
Reziduu uscat, 1%	Substanțe organice	Uree	0,03
		Acid lactic	0,70
		Glucoză	0,04
	Săruri minerale	Cloruri	0,20
		Cloruri de Na^+	0,15
		Cloruri de K^+	0,017
		Sulfați	0,004

Controlul secreției sudorale ecrine. Factorii care intervin în controlul secreției sudorale ecrine sunt intrinseci și extrinseci.

Dintre factorii intrinseci, cei nervoși au rol important, intervenția lor fiind confirmată de studii efectuate cu ajutorul mediatorilor colinergici și adrenergici și al unor substanțe inhibitoare. Glandele sudoripare ecrine de pe palme, tălpi, frunte și din axile răspund predominant la stimuli emoționali.

Alți factori intrinseci implicați în reglarea sudației sunt factorii hormonali. Aldosteronul și hormonul antidiuretic determină reabsorbția Na la nivelul epiteliului canalului sudorifer. Catecolaminele intervin în maximalizarea răspunsului din timpul exercițiului fizic. Hormonii tiroidieni favorizează reabsorbția electroliților.

Factorii extrinseci implicați în controlul secreției sudorale ecrine sunt stresul caloric, exercițiul fizic ș.a.

Rolul stresului caloric în stimularea secreției sudorale ecrine este bine cunoscut. Prin evaporarea apei excretate la suprafața pielii se împiedică încălzirea excesivă a corpului, 1 litru de sudoare îndepărtând 585 de kilocalorii. Creșterea temperaturii externe determină creșterea activității secretorii a numărului glandelor sudoripare ecrine. Astfel, o persoană supusă la temperaturi înalte poate elimina 2—3 litri de sudoare/oră. Exercițiul fizic determină o creștere și mai mare a sudorației maximale în mediul cald.

În condițiile unui stres caloric prelungit, cum este cel produs de climatul tropical, glandele sudoripare ecrine devin „aclimatizate", câștigând abilitatea de a răspunde mai intens la creșteri relativ mici ale tempera-

turii corpului. Pe de altă parte, secreția de aldosteron este mai mare, crescând reabsorbția Na la nivelul canalului sudorifer și împiedicând pierderea excesivă a acestuia din organism.

Unele metale grele și medicamente sunt excretate prin sudoarea ecrină.

b) Producerea secreției sudorale apocrine. Se realizează continuu, dar excreția este episodică, prin contracția celulelor mio-epiteliale ale glomerulului sudoripar apocrin. Secreția apocrină este redusă cantitativ, mai vâscoasă, alb-lăptoasă, mirositoare, fluorescentă, cu un pH alcalin. Compoziția chimică nu poate fi bine precizată datorită amestecului în timpul recoltării cu secreția sebacee și secreția sudorală ecrină.

Mirosul particular este datorat acțiunii florei bacteriene din ductul folicular și de la suprafața pielii, cu producerea de acizi grași, amoniac și alte substanțe odorifere.

Controlul secreției sudorale apocrine. Procesul secretor debutează odată cu pubertatea, sub acțiunea hormonilor sexuali.

Glandele sudoripare apocrine sunt inervate de fibre nervoase nemielinizate adrenergice și colinergice, dar sunt stimulate mai intens de către catecolamine, decât de acetilcolină.

Contracția celulelor mio-epiteliale și eliminarea sudorii apocrine sunt induse de către stresul emoțional. Excitația termică nu influențează secreția sudorală apocrină.

Explorarea funcției glandelor sudoripare. Activitatea glandelor sudoripare prezintă o importanță deosebită pentru îndepărtarea din organism a unor substanțe de deșeu metabolic, considerându-se chiar că astfel s-ar putea suplea activitatea excretorie a unui rinichi.

Pentru a putea evalua funcția glandelor sudoripare, s-au imaginat mai multe metode, din care sunt de reținut proba cu pilocarpină și proba Rosenthal.

Proba cu pilocarpină constă în injectarea subcutanată a 0,2 ml pilocarpină 0,5%. După 5—10 minute apare în mod normal o secreție sudorală accentuată. Ea poate fi pusă în evidență dacă în prealabil s-a badijonat pielea cu iod și amidon. Lipsa sau întârzierea secreției indică tulburări de origine nervoasă.

Proba Rosenthal utilizează un amestec de Sudan III 0,25% în cloroform și albastru de metilen 0,25% în alcool, care dă o culoare albastră. Cu acesta se badijonează diferite regiuni ale pielii, iar după câteva minute apare o culoare cărămizie, dacă sudoarea conține lipide, sau violetă, dacă sudoarea are compoziția hidrică obișnuită. S-a văzut că persoanele în vârstă elimină o sudoare bogată în lipide, iar tinerii au o sudoare predominant hidrică.

12.3. FUNCȚIA SENZORIALĂ A PIELII

Aceasta constă în preluarea informațiilor tactile, termice și dureroase de către zona receptoare cutanată. Ea va fi prezentată la subcapitolul consacrat funcțiilor senzitivo-senzoriale ale sistemului nervos.

12.4. FUNCȚIA DE APĂRARE A PIELII

Pielea îndeplinește un rol important nu numai în protecția organismului față de diverși factori din mediul extern: mecanici, fizici, chimici, biotici, ci și la realizarea funcției complexe de apărare. La aceasta contribuie următoarele elemente:

— integritatea structurală a tegumentelor;

— prezența stratului cornos, realizând protecția față de factori mecanici și fizici (radiațiile ultraviolete) și descuamarea continuă a porțiunii superficiale a acestuia, producând îndepărtarea mecanică a substanțelor chimice, microbilor, fungilor, virusurilor etc.;

— realizarea „filmului hidrolipidic superficial" și a „mantalei acide" a pielii.

Filmul hidrolipidic superficial este pelicula lichidiană care acoperă suprafața pielii, formată prin emulsionarea componentelor lipidice și apoase. Substanțele lipidice reprezintă 20—30% din această peliculă, fiind un amestec de acizi grași liberi, steroli, mono-, di- și trigliceride, esteri sterolici, fosfolipide, ceruri ș.a. Din aceste lipide de suprafață, 95% sunt produse prin secreția sebacee și 5% sunt de proveniență epidermică.

Secreția sudorală furnizează cea mai mare parte din apa de suprafață, electroliți, acizi (uric, lactic, formic, citric) ș.a.

Filmul hidrolipidic superficial are următoarele roluri:

— lubrifiază suprafața pielii, făcând-o flexibilă și rezistentă la acțiunea factorilor fizici și chimici;

— controlează evaporarea apei, menținând constantă componenta hidrică a stratului cornos;

— acțiune antimicrobiană și antifungică.

„Mantaua acidă" a pielii este reprezentată de mediul acid de la suprafață, pH-ul fiind între 4 și 7, cu excepția pliurilor unde aciditatea este mai scăzută. Stratul lucios este foarte acid, constituind rezerva acidă a pielii.

Factorii care realizează menținerea constantă a acidității cutanate sunt:

— secreția sudorală și secreția sebacee (prin conținutul în acizi grași);

— disocierea substanțelor hidrosolubile de la suprafața pielii;

— acidul carbonic provenit din metabolismul straturilor profunde, care este eliminat la suprafață.

„Mantaua acidă" îndeplinește următoarele funcții:

— acțiune antimicrobiană;

— acțiune de neutralizare a bazelor și acizilor prin sisteme tampon foarte labile: acid carbonic — bicarbonați, acid lactic — lactați, acizi aminați liberi, cu rol de tampon prin lanțurile laterale care se comportă fie ca acizi, fie ca baze ș.a.

Un alt element care contribuie la realizarea funcției de apărare a pielii este structura dermului (celule, fibre și matrice intercelulară), care o face să fie mecanorezistentă.

Hiopdermul, constituit din țesut adipos, are rol izolant termic și mecanic. El reprezintă, de asemenea, o rezervă energetică plasată în situație optimală pentru organism.

12.5. ROLUL PIELII ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZEI ORGANISMULUI

12.5.1. ROLUL PIELII ÎN HOMEOSTAZIA HIDRICĂ

Menținerea constantă a volumului apei din organism este realizată prin două sisteme de autoreglare: unul hipotalamo-hipofizar, care acționează prin hormonul antidiuretic, și altul suprarenal, care intervine prin aldosteron.

Pielea are un rol secundar în homeostazia hidrică, participând alături de rinichi la eliminarea apei din organism. Prin secreția sudorală se elimină aproximativ 1 000 ml apă în 24 de ore, iar prin perspirație insensibilă încă 300 ml.

12.5.2. ROLUL PIELII ÎN REGLAREA HEMODINAMICĂ

Pielea are un rol important în mecanismele de reglare hemodinamică, prin bogăția sa în plexuri vasculare și posibilitatea de a face să stagneze cantități variabile de sânge la acest nivel. Acestea pot atinge până la 30% din masa sanguină circulantă în condițiile vasodilatației periferice generalizate.

În dermatozele generalizate cu vasodilatație, la nivelul circulației cutanate pot apărea perturbări hemodinamice, mergând până la insuficiență cardiacă.

12.5.3. ROLUL PIELII ÎN HOMEOSTAZIA HORMONALĂ

Pielea are un rol important în metabolizarea unor hormoni, ca testosteronul, estrogenii, progesteronul, cortizolul, enzima implicată fiind 5 alfa-reductaza. În unele cazuri rezultă hormoni mai activi.

12.6. FUNCȚIA IMUNOLOGICĂ A PIELII

Pielea a fost considerată mult timp doar o barieră de tip mecanic față de mediul înconjurător, dar actualmente este demonstrat rolul său dinamic în apărare prin punerea în joc a sistemului imunitar. SIS *(Skin Immune System)* intervine mai ales în reacțiile de hipersensibilitate.

Componentele SIS sunt: limfocitele T, celulele dendritice prezentatoare de antigen, mastocitele, macrofagele tisulare, granulocitele neutrofile, keratinocitele.

Limfocitele T circulante, celule al căror număr este încă rău definit, se infiltrează în pielea sănătoasă, devenind rezidente pentru o perioadă nedeterminată. Ele sunt localizate de preferință în jurul și deasupra plexurilor venoase superficiale, fiind rare în epiderm. Fenotipul imunohistochimic al limfocitelor T din pielea normală arată CD_4 și CD_8 în raport de 0,97.

Celulele dendritice prezentatoare de antigen constituie o categorie de celule HLA-DR pozitive, ca și monocitele/macrofagele, de care se deosebesc printr-o capacitate limitată de fagocitare. Din acestea fac parte: celula Langerhans, celula dendritică nedeterminată, celula cu văl, celula interdigitală, celula reticulară dendritică, celula Granstein. În epidermul șoarecelui a fost descris un nou tip de celulă dendritică, celula Thy-1 pozitivă, cu funcție de *Natural Killer,* dar nu a fost găsit un echivalent al acesteia la om.

Celula Langerhans (CL) este probabil cea mai importantă celulă implicată în răspunsul imun cutanat. Ea poate fi pusă în evidență fie cu clorură de aur, prin metode imunohistochimice, fie prin microscopie electronică, cu ajutorul anticorpilor monoclonali și policlonali.

CL este o celulă imunocompetentă a epidermului implicată în inducerea activării autologe și alogenice a celulelor T, generarea activității citotoxice a celulelor T, hipersensibilitatea de contact, rejetul grefelor cutanate ș.a.

Capacitatea CL de a juca rolul de celulă prezentatoare de antigen limfocitelor T este bine stabilită. De asemenea, CL produce interleukină-1 (IL-1) și prostaglandină D_2. Aceasta din urmă servește ca mediator între activitățile reglatorii ale sistemului imun și activitățile sale inflamatorii și antiproliferative. Iradierea cu raze ultraviolete determină o diminuare a numărului CL din epiderm. Recent a fost demonstrată infectarea CL cu HIV *(Human Immunodeficiency Virus).*

Celula dendritică nedeterminată este o celulă dendritică epidermică lipsită de granule Birbeck, melanozomi și granule Merkel. Este HLA-DR pozitivă și prezintă receptori pentru fragmentul Fc al IgC și pentru C3. Celule asemănătoare au fost identificate recent în dermul papilar normal, perivascular, exprimând CD_{1a} și CD_1. S-au constatat, de asemenea, forme de tranziție între celulele dendritice nedeterminate dermice și CL epidermice. Aceste date sugerează că celulele dendritice nedeterminate sunt precursori ai CL.

Celula cu văl poate fi găsită în limfa aferentă care drenează pielea, fiind varianta intralimfatică a celulelor dendritice ale SIS. Ea derivă din CL și/sau celula dendritică nedeterminată.

Mastocitele sunt celule cu granulații metacromatice intracitoplasmatice, care conțin amine vasoactive. Sunt descrise două tipuri: tipul I, mucos, de talie mai mică, și tipul II, conjunctiv. Ambele tipuri pot fi găsite atât la nivelul mucoaselor, cât și în țesutul conjunctiv dermic. Mastocitele au rol în reacțiile de hipersensibilitate de tip imediat, posedând pe membrana lor receptori pentru fragmentul Fc și IgE. Fixarea antigenelor specifice de către IgE duce la degranularea mastocitelor, cu eli-

berarea mediatorilor chimici vasoactivi, determinând creşterea permeabilităţii peretelui vascular.

Dermul papilar şi reticular al pielii normale conţine monocite/macrofage încă necuantificate. Rolul acestor celule este de fagocitare a resturilor şi substanţelor în continuă formare din celulele degradate.

Granulocitele neutrofile ajung la nivelul pielii după un sejur mediu intravascular de 10 ore. Soarta acestor celule care intră în ţesuturi nu este în întregime clarificată.

Keratinocitele, constituentul celular de bază al epidermului, participă activ ca celule imunocompetente. Ele sunt capabile să secrete mediatori care modulează reacţiile imunitare şi inflamatorii.

Citokinele produse de celulele epidermice sunt de tipul interleukinelor (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8), interferonilor, factorilor de creştere, citotoxinelor şi factorilor supresori.

Tabelul XXXIV prezintă activitatea principalelor citokine epidermice.

TABELUL XXXIV

Activitatea principalelor citokine epidermice
(după Demarchez şi colab.)

	IL-1	*IL-3*	*IL-6*	*IL-8*	*GM-CSF*	*IFN-gamma*	*TNF-alfa*
Activitate							
— antivirală	da	?	nu	?	?	da	da
— antitumorală	da	?	?	?	?	da	da
Mitogen							
— pentru diverse celule	da	da	da	?	da	da	da
Citostatic							
— pentru diverse celule	da	?	da	?	?	da	da
— pentru celulele tumorale	da	?	?	?	?	da	da
Activează							
— macrofagele	?	?	?	?	da	da	da
— celulele B	?	?	?	?	?	inhibă	?
— celulele T	da	?	da	?	?	da ?	?
— celulele endoteliale	da	?	?	?	?	da	da
Stimulează							
— activitatea granulocitelor	da	?	?	da	da	?	da
— activitatea eozinofilelor	nu	da	?	?	da	?	da
— activitatea celulelor NK	?	nu	?	?	?	da/nu	nu
— activitatea celulelor LAK	?	inhibă	?	?	?	da	?
— diferenţierea celulelor B	da	da	da	?	?	da	da/nu
— proliferarea celulelor B	da	?	?	?	?	da	da/nu
— proliferarea celulelor T	da	?	da	?	da	nu	da
— diferenţierea celulelor T	?	?	da	?	?	?	?
— angiogeneza *in vivo*	?	?	?	?	?	?	da
— hematopoieza *in vivo*	da	da	?	?	da	?	?
Creşte expresia							
— MHC de clasă I	nu	?	?	?	?	da	da
— MHC de clasă II	?	?	?	?	?	da	nu
Induce							
— ICAM-1	da	?	?	?	?	da	da
— febra	da	?	?	?	?	da	da
— proteinele fazei acute	da	?	da	?	?	da	da

TABELUL XXXIV *(continuare)*

12.7. FUNCŢIA DE PENETRABILITATE A PIELII

Pielea este atât un înveliş impermeabil, protector, care limitează pierderea de apă din organism, cât şi o membrană fragilă, semipermeabilă, permiţând intrarea selectivă a unor substanţe chimice.

Pentru măsurarea absorbţiei percutanate s-au imaginat variate tehnici *in vivo* şi *in vitro*.

Metoda cea mai folosită *in vivo* este determinarea prin tehnici chimice sau radioizotopice a ratei de dispariţie a substanţelor care sunt aplicate local (topic). Mai puţin sensibile sunt măsurătorile excreţiei urinare, intestinale sau respiratorii, ca şi metodele care apreciază depunerile unor substanţe în organele interne sau efectele farmacologice, imunobiologice sau biochimice ale acestora aplicate local. Analiza autoradiografică permite localizarea microscopică a compuşilor aplicaţi.

In vitro, absorbţia percutanată poate fi apreciată cantitativ prin metoda măsurării pasajului unei substanţe chimice prin pielea umană sau de şobolan, montată într-o cameră de difuziune.

Căile absorbţiei percutanate sunt reprezentate de stratul cornos, foliculul pilo-sebaceu şi ductul sudoripar.

Studiile recente indică faptul că principala cale de absorbţie percutanată a substanţelor chimice este difuziunea pasivă prin stratul cornos.

Sunt presupuse mai multe etape în absorbţia percutanată: difuziunea prin stratul cornos, desfacerea moleculelor în epidermul viabil, difuziunea prin dermul papilar şi transferul în circulaţia sanguină.

Foliculii pilo-sebacei şi ducturile sudoripare joacă un rol minor în absorbţia percutanată.

Factorii care influenţează absorbţia percutanată sunt reprezentaţi de creşterea temperaturii cutanate şi hidratarea pielii.

Lipidele şi substanţele liposolubile trec mai uşor, în timp ce substanţele organice cu grupări hidrofile se absorb mai încet. Moleculele mici, solubile atât în lipide cât şi în apă, sunt cele mai uşor absorbite.

Variaţiile regionale ale permeabilităţii cutanate pot fi în general explicate prin grosimea diferită a stratului cornos.

Pielea atinsă de dermatoze sau supusă acţiunii unor chimicale (solvenţi, denaturanţi, surfactanţi) este mult mai permeabilă decât pielea intactă. Pansamentele ocluzive, prin creşterea hidratării şi a temperaturii cutanate, duc de asemenea la creşterea absorbţiei unor substanţe.

13. FIZIOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE

Glandele endocrine sunt glande fără canale secretoare, ai căror produşi de secreţie se varsă direct în umorile organismului în vederea transportării lor pe cale sanguină şi influenţării în sens stimulator sau inhibitor a organelor-ţintă, plasate de regulă la distanţă de teritoriul secretor. Ca teritorii secretoare de substanţe biologic active denumite hormoni, ele participă — alături de mediatorii chimici ai sistemului nervos simpatico-parasimpatic, cataboliţii şi principalii ioni — la reglarea neuro-umorală a tuturor funcţiilor organismului. Impreună cu sistemul nervos, glandele endocrine coordonează şi adaptează activitatea diverselor ţesuturi şi organe la variaţiile mediului intern sau extern.

Ideea existenţei unor glande cu secreţie internă aparţine lui Cl. Bernard (1855), care a constatat, prin dozări comparative de glucoză în sângele recoltat din vena portă şi venele suprahepatice, că ficatul lansează mari cantităţi de glucoză în sânge. De la funcţia glucosecretoare a ficatului s-a trecut la generalizarea fenomenului, emiţându-se ipoteza că, în afara glandelor care-şi revarsă produşii de secreţie la exterior prin canale diferenţiate, există o altă categorie de teritorii secretoare, ale căror secreţii sunt preluate şi vehiculate în întregul organism de către mediul intern. O astfel de substanţă a fost pusă în evidenţă de Vulpian (1856) în sângele efluent suprarenal cu ajutorul perclorurii de fier. În prezenţa acesteia, sângele recoltat din vena suprarenală se colora în verde, datorită nucleului pirocatehinic al adrenalinei secretate de glanda medulo-suprarenală. Ulterior, Lancereaux (1877) atrage atenţia asupra rolului endocrin al pancreasului, iar Brown Séquard (1889—1890) atribuie rol de glande cu secreţie internă hipofizei şi gonadelor. El este de altfel printre primii care demonstrează rolul stimulant al extractelor testiculare asupra funcţiei gonadelor masculine, comportamentului sexual şi activităţii psihosomatice în general.

Denumirea de hormon, dată iniţial substanţelor cu rol de mesageri chimici secretate de glandele endocrine, vine de la cuvântul grecesc *hormao* (a stimula), fiind introdusă în fiziologie de către Bayliss şi Starling (1902), cu ocazia cercetărilor privind reglarea secreţiei pancreatice de către o substanţă secretată de mucoasa duodenală (secretina) şi transportată pe cale sanguină la nivelul acinilor pancreatici.

În felul acesta, noţiunea de glandă endocrină a fost întregită cu cea de hormon şi extinsă la toate substanţele chimice purtătoare de informaţii deversate în sânge în vederea transportării lor la distanţă şi a modulării unor procese celulare preexistente prin intermediul receptorilor hormonali specifici.

Noţiunea de hormon a fost extinsă ulterior şi la mediatorii chimici, denumiţi impropriu neurohormoni, precum şi la o serie de substanţe rezultate din metabolismul tisular, cunoscute actualmente sub numele generic de hormoni locali, tisulari sau factori autacoizi (proprii), cum sunt histamina, serotonina, plasmakininele, prostaglandinele, sistemul renină-angiotensină şi chiar bioxidul de carbon (hormon respirator). Contrar produşilor de secreţie ai glandelor endocrine, hormonii locali secretaţi de celulele neuro-glandulare ale sistemului endocrin difuz, denumit şi paracrin sau APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*), acţionează la locul de formare, participând ca factori de autoreglare şi modulare locală a diverselor forme de activitate tisulară. Ambele categorii de hormoni acţionează asupra organelor-ţintă prin intermediul unor receptori specifici. În unele cazuri, celulele endocrine sunt celule-ţintă pentru alţi hormoni.

Limitând conţinutul noţiunii de hormon la produşii de secreţie ai celor opt glande endocrine (hipofiză, tiroidă, paratiroide, pancreas endocrin, corticosuprarenale, medulosuprarenale, gonade, epifiză), aceştia pot fi împărţiţi în: hormoni de natură sterolică (hormonii corticosuprarenali şi sexoizi), polipeptidică (hormonii hipofizari, pancreatici şi paratiroidieni), aminoacidică (hormonii tiroidieni şi medulosuprarenali).

Estimarea secreţiilor hormonale: metodele de identificare şi dozare a hormonilor s-au bazat mult timp pe determinări biologice, respectiv pe măsurarea unora din efectele produse de aceştia *in vitro* sau *in vivo*. De la dozările biologice s-a trecut la metodele fizico-chimice spectrofotometrice şi fluorimetrice, precedate de separări cromatografice.

Un mare pas înainte pe linia identificării şi estimării secreţiilor hormonale l-a constituit introducerea tehnicii radioimunologice de către Berson şi Yalow (1957).

Principiul dozărilor radioimunologice este următorul: proba — care poate fi plasmă, urină, LCR sau extract tisular — este incubată cu o cantitate prestabilită de hormon marcat radioactiv (trasor), pe de o parte, şi cu anticorpul respectiv, pe de alta. Moleculele de hormon neradioactiv din probă intră în competiţie cu moleculele de hormon marcat pentru locurile active ale anticorpului. Concentraţia locurilor active (de legare) fiind fixă şi limitată, creşterile progresive ale numărului de molecule hormonale neradioactive din proba de cercetat vor disloca un număr corespunzător de molecule de hormon marcat de pe locurile active ale anticorpilor. La sfârşitul perioadei de incubare, moleculele de hormon marcat sunt separate de cele care sunt libere. Radioactivitatea fracţiilor legată şi liberă este măsurată în vederea calculării cantităţii de hormon în funcţie de curba standard generată de incubarea unor cantităţi veritabile de hormon cu concentraţii identice de trasor şi anticorp. În cazul în care concentraţia hormonului în probă este mare, procentajul de radioactivitate restantă în fracţia legată va fi mic şi invers.

Specificitatea determinărilor radioimunologice este asigurată de reacţia hormonului cu locul de legare de pe molecula anticorpului specific. Hormonii de natură proteică posedă de regulă proprietăţi antigenice, anticorpoformatoare. În cazul catecolaminelor, steroizilor, hormonilor tiroidieni sau al peptidelor cu greutate moleculară mică, se recurge la cuplarea acestora cu o proteină mai mare (albumină) pentru a asigura formarea de anticorpi specifici prin imunizarea unui animal oarecare.

Marea sensibilitate a metodelor radioimunologice are deci la bază constantele de asociere înalte ale reacţiei de tip antigen-anticorp. Precizia lor este asigurată de specificitatea, simplitatea şi automatizarea tehnicilor de determinare.

Acţiuni biologice: pe plan funcţional, implicaţiile normale şi patologice ale glandelor cu secreţie internă au fost puse în evidenţă prin observaţii clinice verificate pe animale de laborator, la care s-au urmărit atât consecinţele extirpării chirurgicale a glandelor, cât şi efectele administrării hormonilor sau extractelor glandulare respective. Majoritatea hormonilor ca mesageri primi acţionează la nivelul unor celule-ţintă prin intermediul receptorilor specifici, cu participarea sistemului adenilat ciclază-cAMP sau a ionilor de calciu, ca mesageri biochimici celulari de ordinul al doilea. Complexul hormon-receptor rezultat induce schimbări în subunităţile reglatoare şi catalitică ale adenilat ciclazei membranare, generând cAMP din ATP celular, cu consecinţe metabolice şi funcţionale multiple.

Secvenţa evenimentelor biochimice generatoare de cAMP ca cel de-al doilea mesager celular este arătată în fig. 393. Printr-un astfel de mecanism acţionează în sens stimulator: ACTH, TSH, LH, FSH, ADH, glucagonul, parathormonul, secretina, catecolaminele, liberinele hipotalamice şi mulţi alţi hormoni.

Receptorii hormonali pot fi clasificaţi în membranari, citoplasmatici şi nucleari. În timp ce receptorii hormonilor peptidici au sediul membranar, cei sterolici sunt localizaţi intracelular fie în citoplasmă, fie în nucleu. Excepţie fac receptorii hormonilor tiroidieni cu sediul atât membranar, cât şi nuclear (fig. 394).

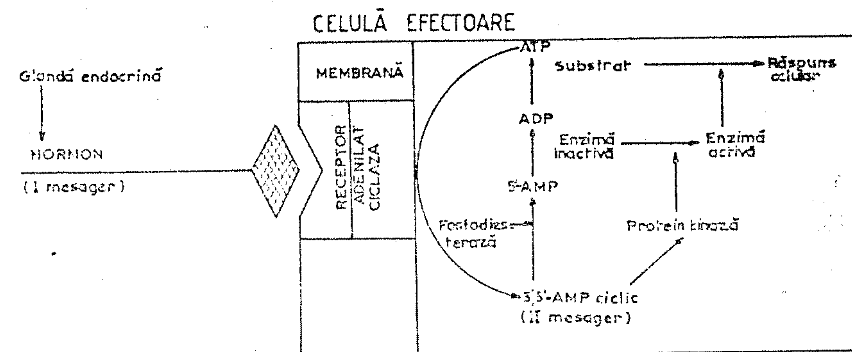


Fig. 393. Participarea sistemului adenilat ciclază-cAMP la producerea acţiunilor biologice ale hormonilor.

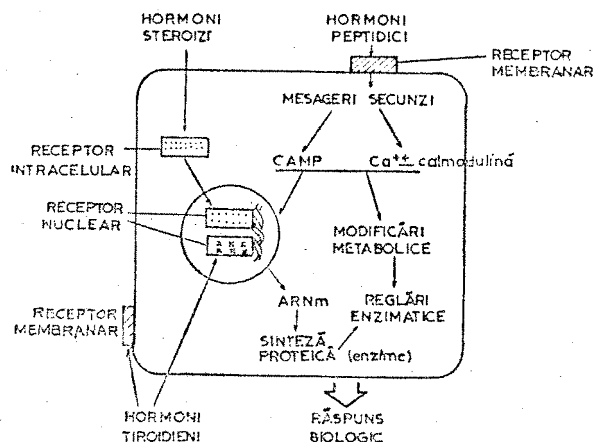


Fig. 394. Efectele hormonilor la nivel celular.

Unii hormoni, cum sunt steroizii, de exemplu, acționează asupra nucleului, reglând sinteza de ARN mesager; alții se comportă ca veritabile trofine eliberatoare de hormoni (trofinele hipofizare).

Funcțiile sistemului endocrin constau în accelerarea sau încetinirea reacțiilor chimice celulare necesare menținerii echilibrelor homeostazice și adaptării metabolice, structurale și funcționale a diverselor țesuturi și organe la necesitățile variabile ale organismului. În general, hormonii asigură controlul funcțiilor metabolice, începând cu transportul transmembranar al substanțelor folosite la nivel celular în scop plastic, energetic sau funcțional și sfârșind cu procesele de creștere sau secreție glandulară. Ei intervin în reglarea funcțiilor metabolice, concomitent sau succesiv cu reacțiile nervoase somato-vegetative, după cum sunt secretați ca răspuns la stimulii nervoși sau ca urmare a stimulării altor glande endocrine. Tipic este cazul hipofizei, a cărei secreție este sub control nervos și care stimulează la rândul său activitatea secretorie a majorității glandelor endocrine. Relațiile dintre hormoni pot fi de tip aditiv sau antagonic, realizate fie la nivelul receptorului, fie la nivelul verigii neuro-endocrine reglatoare.

Autoreglarea secrețiilor hormonale are la bază prelucrări de informații și decizii de tip cibernetic. Celula endocrină influențează prin mesagerul chimic hormonal celula-țintă care, la rândul ei, acționează asupra celulei endocrine prin mecanisme de *feed-back* negativ sau pozitiv. Autoreglarea prin *feed-back* negativ inhibă secreția hormonului respectiv, în timp ce *feed-back*-ul pozitiv o amplifică. Producerea reacțiilor de retrocontrol hormonal, de un tip sau altul, se realizează fie pe cale umorală (între doi sau mai mulți hormoni, între hormoni și substanțe minerale — Ca, P, Na, K), fie prin mecanism nervos (colinergic, adrenergic, gabaergic, peptidergic) sau de către ritmurile biologice (diurne, somn-veghe, ciclul estral, ritmul sezonier sau de creștere). În cazul mecanismelor cibernetice centrale, *feed-back*-ul poate fi lung, scurt și ultrascurt, după cum sistemul hipotalamo-hipofizar este influențat de către hormonii periferici, hipofizari sau hipotalamici (fig. 395).

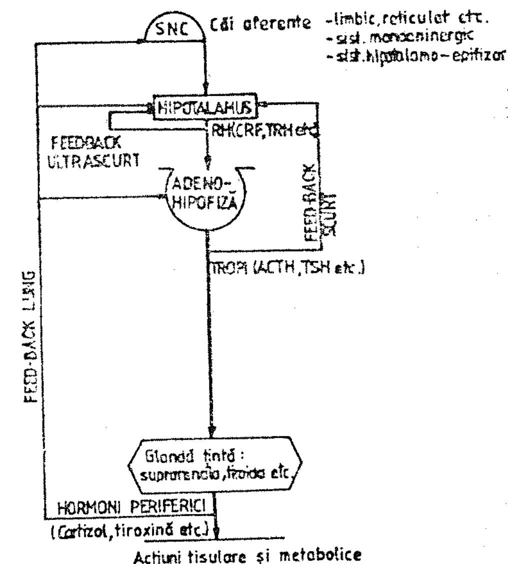


Fig. 395. Diferite tipuri de *feed-back*-uri centrale.

În felul acesta, glandele endocrine sunt autoreglate de efectul propriei lor activități.

13.1. HIPOFIZA

Hipofiza, sau pituitara, este o mică glandă situată la baza creierului, care asigură, prin legăturile sale nervoase și vasculare cu hipotalamusul, controlul neuro-endocrin al metabolismelor, creșterii și reproducerii. Deși a fost descoperită de Galenus încă din secolul al II-lea al erei noastre, rolul său endocrin n-a putut fi stabilit decât la sfârșitul secolului trecut, la scurt timp după efectuarea primelor hipofizectomii experimentale (Brown Séquard, 1890).

De-a lungul veacurilor i s-au atribuit diverse funcții, începând cu rolul de centru al emoțiilor și sfârșind cu participarea sa la procesele de gândire și ideație. Una din cele dintâi indicații asupra funcțiilor reale ale hipofizei provine de la Pierre Marie și Marinescu (1886), care au descris un caz de tumoră hipofizară cu tulburări de creștere de tip acromegalic.

Prima demonstrație că țesutul glandular hipofizar conține un factor biologic activ aparține însă lui Oliver și Schäffer (1895). Aceștia au arătat că extractele apoase hipofizare produc o intensă vasoconstricție și hipertensiune. Ulterior, Cushing (1905—1909) a observat că hipofizectomia practicată la animalul nou-născut provoacă un pronunțat deficit de creștere, ce poate fi parțial îndepărtat cu ajutorul extractelor hipofizare (Aschner, 1912).

Camus și Roussy (1912), constatând că lezarea tubercinereum-ului hipotalamic este urmată de alterări hipofizare, introduc noțiunea de complex hipotalamo-hipofizar. Pe de altă parte, Smith (1926) a semnalat că, în afara tulburărilor de creștere, hipofizectomia determină atrofia gonadelor, tiroidei și suprarenalelor.

Consecințele morfo-funcționale variate ale extirpării hipofizei dublate de efectele multiple ale administrării de extracte hipofizare (stimularea creșterii, hipertrofia gonadelor etc.) sugerau rolul secretor multiplu al acesteia, cu acțiune diferențiată asupra principalelor glande cu secreție internă. La rândul lor, cercetările de anatomie și histologie privind relațiile neuro-vasculare dintre hipofiză și hipotalamus au dus la descoperirea circulației portale hipofizare de către Popa și Fielding (1930) și la consolidarea conceptului actual de complex hipotalamo-hipofizar. Evidențierea neurosecreției hipotalamice de către Scharrer (1928—1936) a determinat pe unii autori (Roussy și Mosinger, 1938) să atribuie hipotalamusului rolul unei veritabile glande diencefalice, iar pe Harris (1945) să considere hormonii hipotalamici drept neurohormoni. Identificarea și stabilirea structurii chimice a acestora de către Schally, Guillemin și Yallow a fost onorată cu premiul Nobel în 1977.

13.1.1. DATE MORFO-FUNCȚIONALE GENERALE

Situată sub hipotalamus, în șaua turcească a corpului sfenoidului, hipofiza are la om o formă ovalară, „în bob de fasole“, cu diametrul de aproximativ 1 cm și greutatea de 0,6—0,7 g. Doar la femeia gravidă greutatea glandei este ceva mai mare (1 g). La nou-născut, hipofiza cântărește deja 0,13 g.

La mamifere, glanda este formată din doi lobi, cu structură și funcții distincte. Lobul anterior, având structură glandulară, a fost denumit adenohipofiză, iar cel posterior, bogat în țesut nervos, este cunoscut sub numele de neurohipofiză, sau retrohipofiză. Un al treilea lob intermediar se găsește la pești, batracieni și alte vertebrate primare. În cazul mamiferelor, acesta fiind slab reprezentat, aparține adenohipofizei. Cei doi lobi hipofizari au origine embriologică diferită. In timp ce adenohipofiza provine din punga lui Rathke, formațiune epitelială oro-faringiană, neurohipofiza este o emanație a sistemului nervos diencefalic, cu care rămâne în relații de continuitate prin tractusul hipotalamo-hipofizar. Ca parte componentă a tijei pituitare, acesta asigură migrarea materialului neurosecretor, format din hormonii retrohipofizari și o proteină transportoare, numită neurofizină, de la nivelul nucleilor supraoptic și

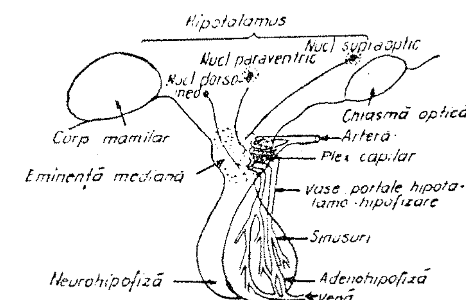


Fig. 396. Sistemul port hipotalamo-hipofizar (după Guyton, 1966).

paraventricular ai hipotalamusului anterior la hipofiza posterioară. Legăturile dintre hipotalamus și hipofiza anterioară sunt, din contră, predominant vasculare, realizându-se pe calea circulației portale hipotalamo-hipofizare (fig. 396).

Poziția anatomică a hipofizei în imediata vecinătate a hipotalamusului nu este așadar o simplă coincidență embriologică.

Cele două componente ale complexului hipotalamo-hipofizar, deși constituie entități structurale distincte, se comportă ca un tot unitar. Grație acestor particularități anatomo-fiziologice ale complexului hipotalamo-hipofizar, hormonii retrohipofizari sunt sintetizați în hipotalamus și doar depozitați în hipofiză, iar cei adenohipofizari apar secretați de glandă numai sub influența unor factori hormonali de eliberare, de proveniență hipotalamică, denumiți liberine. Fiziologia hipofizei este astfel intim legată de aceea a hipotalamusului, care, comportându-se ca o veritabilă masă de comandă, transmite pe cale nervoasă și umorală mesajele eliberatoare de hormoni hipofizari sosite din întregul organism. În timp ce tractusul hipotalamo-hipofizar favorizează deplasarea produșilor de neurosecreție hipotalamică spre hipofiza posterioară, circulația portală asigură atât controlul umoral hipotalamic asupra secreției hormonale adenohipofizare, cât și autoreglarea acesteia de către hormonii circulanți secretați de glandele periferice (fig. 397).

13.1.2. FUNCȚIILE HIPOFIZEI

Funcțiile variate ale hipofizei au fost stabilite cu ajutorul ablațiilor și administrării de extracte sau hormoni hipofizari.

Hipofizectomia, deși compatibilă cu viața, provoacă o gamă variată de dereglări metabolice, cu consecințe morfo-funcționale diferite la tânăr față de adult.

La animalele tinere încetează creșterea tuturor organelor și țesuturilor, ajungându-se la nanismul hipofizar experimental, caracterizat prin insuficiența dezvoltării somatice, absența maturației pubertare și atrofia glandelor tiroidă și suprarenale.

La animalul adult, simptomatologia apare mai puțin spectaculoasă în lipsa tulburărilor de creștere. Ablația hipofizei este urmată de insta-

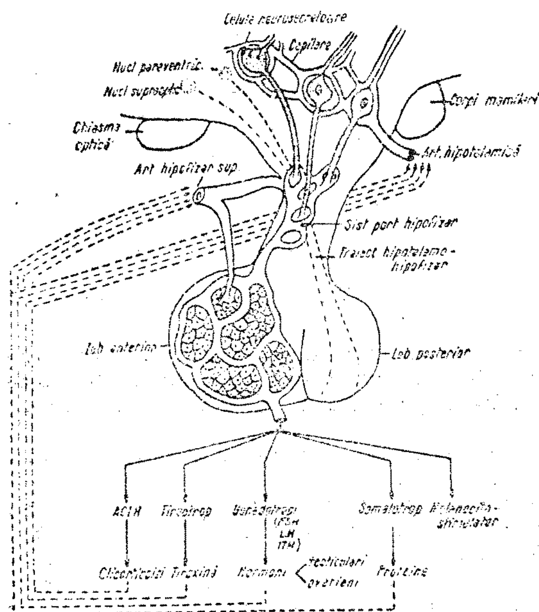


Fig. 397. Schema relațiilor dintre hipotalamus, hipofiză și glandele-țintă.

larea progresivă a unei insuficiențe gonadale, care duce în scurt timp la regresia sau chiar dispariția caracterelor sexuale primare și secundare. La mascul, atrofia testiculară se însoțește de impotență, iar la femelă dispar maturația foliculară și ovulația. În plus, adultul hipofizectomizat prezintă atrofia tiroidei și suprarenalelor întâlnită la animalul tânăr cu răsunetul metabolic corespunzător (tendință la hipoglicemie, diabet insipid etc.).

La om, insuficiența hipofizară de cauză ereditară, tumorală sau chirurgicală îmbracă un tablou variat, în funcție de vârstă și intensitatea fenomenelor de hipopituitarism (complet sau parțial). Caracteristic este cazul nanismului hipofizar, în care deficitul de creștere nu se însoțește de tulburări nervoase.

Administrarea repetată de extracte hipofizare îndepărtează, ca și grefele de glandă, consecințele metabolice, morfologice și funcționale ale hipofizectomiei. Efecte similare, dar mai limitate, se obțin după tratamentul de substituție cu hormoni hipofizari. Aceștia se împart în hormoni adenohipofizari și retrohipofizari, după cum sunt secretați de hipofiza anterioară sau posterioară.

Primii îndeplinesc rol morfogenetic, metabolic și reglator al gonadelor, tiroidei și corticosuprarenalelor. La rândul lor, hormonii retrohipofizari participă la reglarea diurezei, motilității uterine și secreției lac-

tate. În ansamblu, hipofiza guvernează procesele normale de reproducere, creștere și nutriție. Acțiunile sale fiziologice multiple se realizează prin hormonii specifici adeno- și retrohipofizari.

13.1.3. HORMONII ADENOHIPOFIZARI ȘI CONTROLUL HIPOTALAMIC AL ACESTORA

Hipofiza anterioară secretă șapte principali hormoni, cu structură chimică și acțiuni fiziologice proprii. Termenul generic de tropine sau trofine hipofizare dat acestora vine de la cuvântul grecesc *tropeo* = a se orienta spre, sau/și *trofos* = a nutri. În afara tropilor hipofizari, adenohipofiza eliberează o serie de peptide biologic active, prevăzute cu proprietăți fiziologice insuficient cunoscute, de tipul lipotropinei și endorfinelor dintr-un precursor comun cu ACTH, denumit proopiomelanocortin (POMC).

După structura chimică, hormonii adenohipofizari se împart în *hormoni holoproteici* și *glicoproteici*. Din prima categorie — a **hormonilor holoproteici** cu structură peptidică simplă — fac parte *hormonul de creștere (somatotrop* sau *STH), hormonul adrenocorticotrop (ACTH), prolactina (mamotrop)* și *hormonul melanotrop (melanocitostimulator* sau *MSH).* **Hormonii adenohipofizari glicoproteici** sunt reprezentați de *hormonul tireotrop (TSH)* și de cele două gonadotrofine, stimulatoare la femei a maturației foliculare *(FSH)*, pe de o parte, și transformării foliculului restant în celule luteale secretoare de hormon luteinizant *(LH)*, pe de altă parte. La bărbat, FSH stimulează spermatogeneza, iar LH secreția de hormoni testiculari.

Spre deosebire de hormonul de creștere și prolactină, care sunt secretați de celulele acidofile adenohipofizare, hormonii adrenocorticotrop, tireotrop, foliculostimulant și luteinizant par a fi produși de secreție ai celulelor bazofile. Semnificația fiziologică a celulelor cromofobe, asecretoare, din hipofiza anterioară, este necunoscută încă. Acestea par să îndeplinească rol de celule precursoare pentru cele două tipuri de celule cromofile, secretoare.

În afara celulelor glandulare, un rol important în sinteza și eliberarea hormonilor adenohipofizari revine celulelor hipotalamice neurosecretoare. Acestea posedă capacitatea de a forma factorii activatori sau inhibitori ai secreției hipofizare. Conținând numeroase celule nervoase prevăzute cu proprietăți secretoare, hipotalamusul deține o importantă funcție neuro-endocrină. Alături de hormonii retrohipofizari, care vor fi prezentați ulterior ca produși de neurosecreție hipotalamică, au fost identificați o serie de neurohormoni hipofizotropi denumiți liberine sau statine, după cum produc eliberarea sau inhibarea secreției de hormoni adenohipofizari.

13.1.3.1. Hormonii hipofizotropi hipotalamici

Fiecare din hormonii adenohipofizari este sub controlul unui sau a doi neurohormoni hipotalamici, transportați pe calea umorală a siste-

mului port hipofizar de la nivelul neuronilor parvocelulari ai regiunii infundibulo-tuberiene și eminenței mediane la hipofiza anterioară. Exceptând factorul inhibitor al prolactinei (PIF), care a fost identificat cu dopamina, aceștia au structură chimică peptidică și se comportă ca factori trofici hipofizari activatori (liberine) sau inhibitori (statine) ai biosintezei și eliberării de hormoni adenohipofizari. Până în prezent au fost izolați și studiați din punct de vedere al rolului fiziologic următorii neurohormoni hipofizotropi hipotalamici:

a) *hormonul eliberator de corticotrofină (CFR, corticoliberină)*, secretat de eminența mediană a hipotalamusului, este cunoscut încă din 1955, de la cercetările lui Saffran și Schally. Datorită unor secvențe aminoacidice identice cu ale vasopresinei, inițial s-a crezut că aceasta ar fi substanța activă *in vivo*. Ulterior s-a precizat că CRF este un polipeptid compus din 41 de aminoacizi, ale cărui principale funcții constau în activarea eliberării atât de corticotrofină, cât și de beta-endorfină dintr-un precursor adenohipofizar comun, denumit proopiomelanocortin. La rândul său, beta-endorfina formată din 31 de aminoacizi face oficiul de factor inhibitor al ACTH hipofizar;

b) *hormonul eliberator de gonadotrofine (GnRH, gonadoliberină)* este un peptid format din 10 aminoacizi și prevăzut cu proprietăți activatoare ale secreției atât de FSH, cât și de LH. Acțiunea predominantă asupra eliberării uneia din cele două gonadotrofine se datorește modificărilor de reactivitate produse de hormonii ovarieni;

c) *hormonul eliberator de tireotrofină (TRH, tireoliberină)* este un tripeptid cu structură: Glu-His-Pro-NH_2 și cu acțiuni stimulatoare ale eliberării nu numai de tireotrofină, ci și de prolactină;

d) *factorul inhibitor de prolactină (PIF)*, eliberat de nucleul arcuat hipotalamic, a fost identificat cu dopamina (DA), ale cărei acțiuni inhibitoare sunt cunoscute la nivelul diverselor structuri nervoase centrale;

e) *hormonul eliberator de somatotrofină (STH-RH, somatoliberină)* este un polipeptid format din 40—44 de aminoacizi. El a fost izolat de Schally și colab. (1970) atât din hipotalamus, cât și din pancreas. Deficitul secretor de somatoliberină hipotalamică duce la nanism hipofizar, iar hipersecreția acesteia poate genera fenomene de acromegalie prin excesul de hormon somatotrop circulant;

f) *factorul inhibitor de somatotrofină*, denumit și somatostatin (SS), este un peptid constituit din 14 aminoacizi. Ca și somatoliberina, somatostatinul se găsește nu numai în hipotalamus, ci și în pancreas și tubul digestiv. În afara inhibării secreției de hormon somatotrop, somatostatinul posedă și alte acțiuni inhibitoare asupra sintezei și eliberării de TSH, insulină, glucagon, pepsină, GIP, VIP, precum și a secreției gastrice.

Controlul secreției adenohipofizare de către neurohormonii hipotalamici este schițat în fig. 398.

În afara neurohormonilor hipofizotropi menționați, hipotalamusul influențează în sens activator sau inhibitor secrețiile hormonale adenohipofizare și prin intermediul mediatorilor chimici și al neuromodulatorilor locali peptidici denumiți *cibernine*.

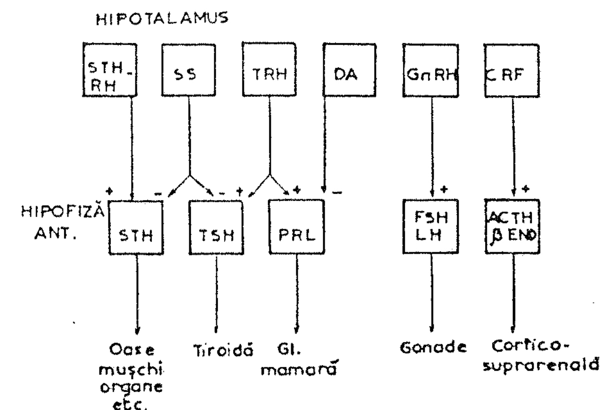


Fig. 398. Influența hormonilor hipofizotropi hipotalamici asupra secreției adenohipofizare.

Printre mediatorii chimici din hipotalamus figurează monoaminele (noradrenalina, dopamina, serotonina), acetilcolina, acidul glutamic, acidul gamma-aminobutiric, glicina, substanța P, neurotensina și chiar somatostatinul. Având la bază procese de formare și eliberare identice cu ale factorilor hormonali hipotalamici, aceeași substanță poate îndeplini funcții diferite, fie de mediator chimic (neurotransmițător), fie de neurohormon, după cum s-a eliberat în fanta sinaptică sau în circulația portală hipotalamo-hipofizară.

La rândul lor, ciberninele sunt neuropeptide cu rol modulator local. Din această categorie fac parte peptidele opioide (endorfine, enkefaline, dinorfine), substanța P, neurotensina, angiotensina, VIP, somatostatinul etc. Acțiunea modulatoare a ciberninelor diferă de a neurohormonilor și mediatorilor chimici, fiind lentă și localizată în jurul neuronului secretor. În ansamblu, produșii de neurosecreție hipotalamică (neurohormoni, mediatori chimici și cibernine) asigură controlul permanent al sistemului nervos asupra secreției de hormoni hipofizari și, prin intermediul acestora, realizează principalele reacții neuro-endocrino-metabolice periferice de adaptare la condițiile și solicitările variabile ale organismului. La rândul lor, hormonii secretați de glandele controlate de adenohipofiză influențează în sens pozitiv sau negativ activitatea secretorie a complexului hipotalamo-hipofizar în vederea restabilirii secreției adenohipofizare bazale.

13.1.3.2. **Hormonul de creștere**

Hormonul de creștere (somatotrop, STH), izolat inițial de Evans (1921) în stare impură din hipofiza de bou, stimulează creșterea și dezvoltarea somatică postnatală. Administrarea sa determină la animalele

tinere fenomene de gigantism, ca urmare a stimulării proceselor de creștere, în general, și a oaselor, în particular. Eforturile de extracție și purificare a hormonului au dus, în 1944—1945, la identificarea de către Li și colab. a unei globuline cu greutate moleculară de 45 000 de daltoni în adenohipofiza bovinelor, porcinelor și ovinelor, prevăzută cu proprietăți stimulatoare ale cartilajului de creștere și oaselor numai la animalele respective. Substanța izolată fiind inactivă la maimuță și om, cercetările de chimie extractivă au fost continuate asupra hormonului de creștere uman.

În 1966, același grup condus de Li izolează din hipofiza umană un polipeptid înalt purificat, cu greutate moleculară de 21 500 de daltoni, format din 188 de aminoacizi. Pentru că produsul satisfăcea numai parțial criteriile de activitate biologică la maimuță și om, studiile au continuat, ajungându-se în 1973 (Niall și colab.) la precizarea structurii chimice a hormonului de creștere uman. La om, hormonul de creștere este un peptid liniar, alcătuit din 191 de aminoacizi cu două punți disulfidice și cu greutate moleculară de 22 000 de daltoni. Fracția activă prezintă specificitate relativă, întrucât stimulează creșterea și la maimuță, câine și șobolan. Ea este mascată de o moleculă mai mare, diferită de la o specie la alta. Determinările radioimunologice au identificat de altfel două peptide imunoreactive în plasma umană: una cu greutate moleculară mare, de 45 000 de daltoni *(big growth hormone)*, care ar îndeplini rol de prehormon al creșterii, și alta cu greutate moleculară mică, de 22 000 de daltoni *(little growth hormone)*, adevăratul hormon de creștere uman, format din 191 de aminoacizi.

Lobul anterior al hipofizei umane conține 5—6 mg de hormon somatotrop într-un tip de celule acidofile bogat granulate, ce prezintă 30—40% din celulele cromofile adenohipofizare. Acestea secretă până la 4 mg hormon în 24 de ore. Concentrația sa plasmatică este mai mare la copil decât la adult, atingând în timpul puseurilor de creștere valori de până la 300 µg/litru. Deficitul secretor poate fi supleat cu hormon extras de la primate sau cu hormon de creștere produs de bacterii hibridate cu genă umană prin tehnica ADN recombinant.

Acțiunile biologice ale hormonului de creștere sunt multiple și generale, nelimitate la un anumit organ-țintă, ca în cazul celorlalți hormoni adenohipofizari. Ele sunt legate de specie și constau, în primul rând, în stimularea proceselor de creștere a oaselor, mușchilor, viscerelor, colagenului, țesutului conjunctiv și a celui adipos. La baza lor stau fenomene anabolizante de intensificare a sintezei proteice, dublate de activarea condro- și osteosintezei. Creșterea oaselor se datorește stimulării condrogenezei și calcificării, ca urmare a intensificării activității mitotice a cartilajelor de conjugare și depozitării calciului la nivelul osteoblastelor.

Un factor de sulfatare de origine hepatică, denumit somatomedină, este implicat în producerea efectelor de creștere a cartilajelor și oaselor de către hormonul somatotrop. Încorporarea sulfului radioactiv în condroitinsulfatul cartilajului de conjugare apare de trei ori mai intensă la animalul normal decât la cel hipofizectomizat. Paralel cu scăderea hormonului de creștere scade și somatomedina din sânge și invers în perioada creșterii pubertare.

Somatomedina este un peptid cu greutate moleculară de 7 000 de daltoni. Având structură asemănătoare proinsulinei, a fost denumită și factor insulinic de creștere. Stimularea creșterii se realizează prin intermediul unor receptori membranari cu sensibilitate parțială la insulină. De aici, efectele hipoglicemiante ale somatomedinei și dezvoltarea exagerată a țesuturilor moi în unele cazuri de insulinoame pancreatice. Prin intermediul somatomedinei hepatice, hormonul de creștere stimulează metabolismul cartilajului epifizar și dezvoltarea liniară a oaselor.

Sudarea liniei epifizare la adult, determinată de osificarea cartilajului de conjugare, întrerupe creșterea în lungime a oaselor. Excesul de hormon somatotrop la adultul cu epifizele sudate va duce la activarea osteosintezei în celelalte sectoare ale osului și la creșterea sa în grosime.

Dintre țesuturile moi, mușchii sunt deosebit de sensibili la hormonul de creștere. Masa musculară crește paralel cu excreția de creatină, manifestând o rezistență deosebită la efectele metabolice ale insulinei. De altfel, hormonul de creștere se comportă ca un veritabil antagonist fiziologic al insulinei la nivelul mușchilor și țesutului adipos.

Rinichii prezintă, de asemenea, o sensibilitate remarcabilă față de hormonul de creștere. La animalul hipofizectomizat, ei apar mici și cu deficite funcționale atât pe linia filtrării glomerulare, cât și a excreției tubulare. Hipertrofia compensatoare a rinichiului restant de la animalul nefrectomizat unilateral nu se produce în lipsa hormonului de creștere, sugerând rolul acestuia în fenomenele de adaptare renală. Creșteri similare au fost puse în evidență la nivelul ficatului, pancreasului și celorlalte viscere, excepție făcând doar creierul. Îngroșarea pielii și dezvoltarea exagerată a colagenului pot apărea, de asemenea, în prezența hormonului de creștere în exces.

Efecte metabolice: efectele stimulatoare ale creșterii somatice se datoresc activării proceselor metabolice de sinteză proteică pe seama consumului mărit de aminoacizi și a balanței pozitive a azotului și fosforului. Hormonul de creștere stimulează transportul activ de aminoacizi, captarea și utilizarea lor la sinteza de proteine, mai ales în mușchi. Predominanța reacțiilor de sinteză asupra celor catabolice explică bilanțul azotat pozitiv și apariția de proteine nou-formate la nivel ribozomal, chiar după administrare de actinomicină D (inhibitor al sintezei proteice). Fenomenul se datorește stimulării proceselor de decodare și transcripție din nucleu și formării crescute de ARN, care, la rândul său, asigură sinteza mărită de proteine. În plus, hormonul de creștere inhibă degradarea proteinelor și utilizarea lor ca sursă de energie. Aceasta este furnizată de consumul exagerat de acizi grași liberi, mobilizați din țesutul adipos de rezervă. Favorizând mobilizarea și utilizarea lipidelor în scop energetic, hormonul somatotrop realizează un regim de cruțare a proteinelor și glucidelor.

Creșterea proteinelor tisulare sub influența efectelor anabolizante ale hormonului se însoțește de scăderea lipidelor, ale căror mobilizare și con-

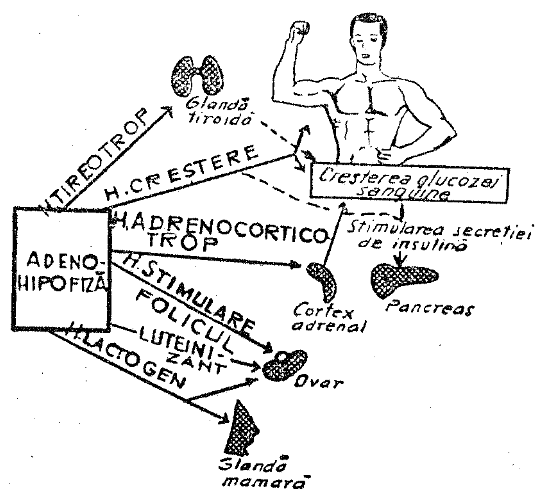


Fig. 399. Efectele hiperglicemiante ale hormonului somatotrop corelate cu celelalte funcţii metabolice ale hormonilor adenohipofizari.

versiune în acizi graşi duce prin beta-oxidare la transformarea lor în acetil CoA, în vederea utilizării ca principală sursă de energie. În acelaşi timp, somatotropul limitează sinteza de trigliceride din glucoză, accelerând degradarea grăsimilor. Ca urmare a consumului crescut de acizi graşi, câtul respirator scade, iar producerea acizilor acetoacetic şi beta-hidroxibutiric se intensifică, predispunând la acumulare de corpi cetonici.

În afara efectelor anabolizante şi cetogene, hormonul de creştere exercită cel puţin trei acţiuni asupra metabolismului hidrocarbonat. Acestea sunt: scăderea consumului de glucoză, creşterea depozitării sub formă de glicogen şi inhibarea captării sale de către celulă pentru a fi degradată. În lipsa unui consum celular normal, concentraţia glucozei din sânge creşte cu 50—100%. Pe această bază s-au atribuit hormonului somatotrop proprietăţi diabetogene.

Acţiunea sa hiperglicemiantă (fig. 399) agravează diabetul pancreatic experimental, care, la rândul său, se ameliorează după hipofizectomie. Houssay şi colab. (1936) au semnalat printre primii că ablaţia hipofizei reduce considerabil hiperglicemia la animalele diabetice. În timp ce hipofizectomia creşte sensibilitatea la insulină, hormonul somatotrop o scade, datorită antagonizării efectelor acesteia asupra captării şi utilizării glucozei la nivel celular.

Problema relaţiilor dintre hormonul de creştere şi insulină este mai complexă, deoarece creşterea apare stimulată numai în prezenţa insulinei. La animalul pancreatectomizat, hormonul de creştere fiind inactiv, s-a presupus că acţiunile sale ar fi mediate de insulină. În realitate, este vorba de o acţiune directă, care interferează cu receptorii şi efectele celulare ale insulinei, realizând reducerea consumului de glucoză, concomitent cu pătrunderea aminoacizilor în celulă. Acţiunea directă a hormonului de creştere a fost evidenţiată atât *in vivo*, cât şi *in vitro*. Dacă se blochează insulina cu anticorpi antiinsulinici, hormonul somatotrop continuă să intensifice pătrunderea acizilor aminaţi în celulă.

Între efectul anabolizant proteic şi cel diabetogen glucidic pare să existe o adevărată balansare, care face ca primul să predomine în perioada de creştere, iar cel de al doilea, la adult. De altfel, testarea biologică a hormonului are la bază proprietăţile sale de a stimula creşterea şobolanilor infantili hipofizectomizaţi sau grosimea cartilajului lor de conjugare la nivelul tibiei.

Variaţiile secreţiei de hormon de creştere: testările biologice fiind înlocuite în ultimele decenii cu dozări radioimunologice, s-a putut preciza concentraţia plasmatică a hormonului de creştere la diferite vârste, atât în condiţii normale, cât şi patologice. In plasma nou-născutului se găsesc 18—20 ng/ml, în timp ce la adult valorile medii oscilează în jurul a 0,5—2 ng/ml. Creşterile de peste 3 ng/ml la adult sunt patologice şi se însoţesc de manifestări clinice şi metabolice de tip acromegalic. Creşteri fiziologice apar în timpul somnului, mai ales în fazele 3 şi 4 de somn profund evidenţiate electroencefalografic.

Variaţii în acelaşi sens produc stările febrile, stresul de diferite cauze şi efortul fizic de performanţă. Hipertrofia musculaturii scheletice şi cardiace la sportivi se realizează cu participarea hormonului somatotrop. Animalele hipofizectomizate nu prezintă hipertrofie cardiacă compensatoare de efort.

Reglarea secreţiei de hormon de creştere este insuficient cunoscută. Absenţa unei glande sau organ-ţintă face posibilă intervenţia mai multor factori nervoşi şi umorali. O primă informaţie autoreglatoare o constituie însăşi concentraţia plasmatică a hormonului de creştere. Prin reacţii de *feed-back* scurt, pozitiv sau negativ, aceasta determină stimularea sau inhibarea secreţiei hipofizare de somatotrop. Ca factori stimulanţi nespecifici intervin hipoglicemia, aminoacidemia şi hormonii tiroidieni, care acţionează sinergic cu STH asupra creşterii somatice.

Atât hipoglicemia insulinică, cât şi cea de foame stimulează secreţia de hormon somatotrop. Din contră, hiperglicemia determină o scădere promptă a concentraţiei sale plasmatice. Dintre aminoacizi, arginina este cea mai eficace şi perfuzia cu acest acid aminat se foloseşte în clinica umană pentru explorarea funcţională a secreţiei hipofizare de STH.

Contrar hormonilor tiroidieni, estrogenii inhibă secreţia hormonului de creştere. Agresiunile nociceptive şi stresul în general determină hipersecreţie nu numai de ACTH, ci şi de STH, prin mecanismul excitării nespecifice a complexului hipotalamo-hipofizar. Leziunile distructive de la nivelul ariei supraoptice, nucleului ventro-median şi al jumătăţii anterioare a eminenţei mediane produc o scădere marcată a secreţiei de hormon somatotrop, demonstrând dependenţa acesteia de hipotalamus. Extractele de ţesut hipotalamic stimulează secreţia hormonului de creştere atât *in vivo*, cât şi *in vitro*, datorită unui principiu activ, denumit

factor de eliberare *(releasing factor)* a STH, sau somatoliberină, menţionat deja ca neurohormon hipofizotrop hipotalamic.

În 1973, Guillemin şi colab. au izolat o altă fracţie peptidică din hipotalamus, denumită somatostatin, care exercită efecte inhibitoare asupra secreţiei de STH. Contrar somatoliberinei, somatostatinul împiedică descărcarea de somatotrop indusă de hipoglicemie. El acţionează în sens inhibitor şi asupra secreţiei de insulină şi glucagon din pancreas. Semnificaţia fiziologică a acestor acţiuni periferice este insuficient cunoscută. În afara sursei hipotalamice, există şi o secreţie gastrică şi una intestinală de somatostatin, cu rol deprimant asupra eliberării de gastrină, pepsină, secretină etc. După Guillermin, somatostatinul face parte din categoria cibernînelor larg distribuite în organism, pentru a modula acţiunea hormonilor la nivelul organelor-ţintă.

La rândul lor, mediatorii chimici — dopamina, noradrenalina şi serotonina — cresc secreţia de hormon somatotrop ca urmare fie a stimulării factorului hipotalamic de eliberare, fie a inhibării somatostatinului. Cert este că reglarea secreţiei hormonului de creştere este asigurată pe căi neuro-umorale multiple — centrale şi periferice.

13.1.3.3. Hormonul adrenocorticotrop

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH, corticotrofina sau corticostimulina) controlează dezvoltarea şi secreţia hormonală corticosuprarenală. Izolat în 1943 de Li, Sayers şi colab. din hipofizele de oaie şi porc, activitatea sa a fost apreciată iniţial în funcţie de stimularea creşterii ţesutului glandular suprarenal. În 1948, Sayers a observat depleţia acidului ascorbic adrenal după administrare de ACTH, proporţională cu doza, propunând fenomenul ca metodă de determinare a activităţii sale hormonale. În 1954, Bell a stabilit structura chimică a ACTH, iar în 1963, Li i-a realizat sinteza.

Din punct de vedere chimic, ACTH este constituit dintr-un lanţ polipeptidic, format din 39 de aminoacizi. Mici diferenţe legate de specie pot apărea în secvenţa aminoacizilor din poziţiile 25—33. Acestea nu afectează însă acţiunile hormonului, care depind în ultimă instanţă de secvenţa primilor 24 de aminoacizi. Dintre aceştia, aminoacizii 1—17 sunt indispensabili efectelor hormonale, heptadecapeptidul respectiv fiind de fapt cel mai activ. Primii 13 aminoacizi ai ACTH, regăsindu-se în structura MSH, justifică efectele comune de hiperpigmentare a tegumentelor. Deşi este un polipeptid cu greutate moleculară sub 5 000 de daltoni (4 567), ACTH posedă proprietăţi antigenice, generatoare de anticorpi specifici.

Sinteza ACTH are loc în celulele bazofile adenohipofizare prevăzute cu mici granulaţii colorate în roşu, dintr-un precursor cu greutate moleculară de 31 000 de daltoni, denumit proopiomelanocortin. Acesta conţine secvenţe ale altor peptide hormonale, cum sunt beta-lipotropina, beta-endorfina şi hormonul melanocitostimulator. Biosinteza acestora este prezentată în figura 400.

PRECURSOR COMUN — PROOPIOMELANOCORTIN

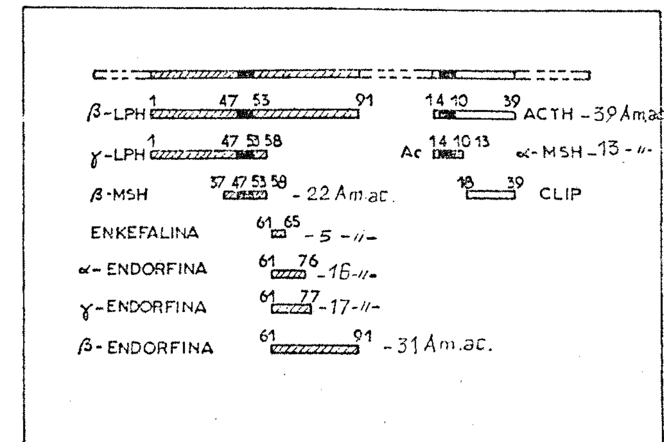


Fig. 400. Originea comună a ACTH, MSH şi a peptidelor opioide (după Bertagna şi Girard, 1978).

Adenohipofiza umană conţine aproximativ 250—400 µg de ACTH, suficiente pentru aproape o lună în condiţii bazale de viaţă. Debitul secreţiei de ACTH variază în limite largi, după cum este vorba de secreţia de fond sau de necesitate. Însăşi secreţia bazală prezintă variaţii diurne, influenţate profund de suprasolicitările din timpul stărilor de stres. În absenţa stresului, concentraţia plasmatică a ACTH variază de la mai puţin de 10 pg/ml seara, la 20—100 pg/ml dimineaţa la ora 6. În condiţii de stres, conţinutul în ACTH al plasmei poate atinge 200—300 pg/ml sau chiar mai mult. Atât secreţia de fond, cât şi cea de necesitate a ACTH au fost stabilite cu ajutorul testului Sayers (depleţia acidului ascorbic) sau al determinărilor radioimunologice, folosindu-se un antiser specific. O altă modalitate priveşte debitul hormonilor corticosteroizi din sângele venos suprarenal.

Concentraţia plasmatică a ACTH este rezultatul echilibrului dinamic dintre intensitatea proceselor de secreţie şi cele de inactivare. La om, ACTH dispare rapid din sânge, având o perioadă de înjumătăţire de 10—18 minute. Răspunsul cortexului suprarenal dispare mai lent, în aproximativ o oră. În lipsa ACTH hipofizar, glandele corticosuprarenale se atrofiază.

Proprietăţile biologice ale ACTH sunt primare şi secundare. Cele primare aparţin hormonului însuşi şi constau în stimularea zonei fasciculate a glandei corticosuprarenale, secretoare de glucocorticoizi (cortizol şi corticosteron). Sub influenţa ACTH, secreţia acestora creşte rapid şi proporţional cu doza, în intervalul scurt de 7—8 minute. Paralel cu activarea sintezei şi secreţiei de glucocorticoizi, ACTH stimulează zona

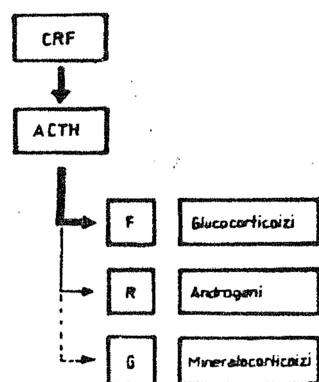


Fig. 401. Influența ACTH asupra zonelor: fasciculată (F), reticulată (R) și glomerulată (G) ale corticosuprarenalei.

reticulată și, în mai mică măsură, chiar zona glomerulată a corticosuprarenalelor (fig. 401).

La animalul hipofizectomizat, cu capsulele suprarenale atrofiate, ACTH restabilește greutatea glandei și aspectul normal al zonelor fasciculată și reticulată. Hipersecreția de glucocorticoizi se însoțește de scăderea acidului ascorbic și colesterolului corticosuprarenal, implicat în sinteza hormonilor respectivi.

Referitor la mecanismul intim de acțiune, se admite că efectele stimulatoare ale ACTH asupra secreției corticosuprarenale sunt mediate de cAMP. În favoarea acestui punct de vedere pledează faptul că adaosul de ACTH la cupe de țesut suprarenal incubate *in vitro* crește conținutul acestora în cAMP, care, la rândul său, stimulează steroidogeneza. Mai exact, ACTH activează transformarea colesterolului în pregnenolon, ca primă etapă a biosintezei glucocorticoizilor, cu participarea cAMP.

Proprietățile secundare ale ACTH se datoresc efectelor metabolice ale hormonilor glucocorticoizi, care vor fi menționate la capitolul respectiv. În esență este vorba de activarea metabolismelor glucidic, proteic și lipidic.

Ca acțiuni extracorticosuprarenale figurează efectele lipolitice, melanotrope și aldosteronoeliberatoare slabe, asigurând doar 30% din secreția de fond a mineralocorticoizilor.

Dacă acțiunea lipolitică trebuie admisă cu rezervă, întrucât adenohipofiza de oaie conține un hormon peptidic cu structură similară ACTH și proprietăți lipolitice (Li și Chétien, 1967), activitatea sa melanotropă apare evidentă în insuficiența corticosuprarenală în care pielea prezintă pigmentația caracteristică bronzată (boala Addison). Aceasta se datorește fie excesului de ACTH circulant prevăzut cu proprietățile melanocitostimulatoare, fie formării unui produs intermediar de inactivare similar cu MSH.

Reglarea secreției de ACTH se realizează pe cale umorală și neuroreflexă centrală. Principalul factor umoral îl constituie concentrația sanguină a hormonilor glucocorticoizi, reprezentați la om îndeosebi de cortizol. Sub influența acestuia, secreția de ACTH scade, realizând un veritabil mecanism de *feed-back* negativ, și invers, crește în absența glucocorticoizilor din circulație. Administrarea de extracte corticosuprarenale sau de cortizol provoacă de altfel atrofia zonei corticale a suprarenalelor, similară cu cea observată după hipofizectomie. Hipertrofia compensatoare a corticosuprarenalei restante după suprarenalectomie unilaterală nu apare la animalul hipofizectomizat sau tratat cu cortizol.

Inhibarea biosintezei glucocorticoizilor suprarenali cu metopironă, care blochează 11-β-hidroxilaza, este, din contră, urmată de creșterea secreției de ACTH, ca urmare a deficitului de cortizol circulant. Testul cu metopironă se folosește în clinica umană pentru explorarea secreției de ACTH și a funcției axului hipofizo-suprarenal în general.

S-a dovedit astfel că sinteza și eliberarea ACTH hipofizar depind de concentrația glucocorticoizilor din plasmă (corticosteron și mai ales cortizol). Reglarea secreției de ACTH de către produșii eliberați de o glandă periferică se realizează prin *feed-back* lung, în timp ce autoreglarea asigurată de ACTH circulant este consecința relației de tip *feed-back* scurt. Prima modalitate deține un loc mult mai important decât cea de a doua. În afara acestor informații umorale specifice, un rol deosebit revine factorilor nervoși nespecifici de origine extero- și interoceptivă. Aceștia sunt foarte numeroși și polimorfi, începând cu variațiile termice (cald, frig), traumatismele și hemoragiile și sfârșind cu efortul, anoxia, infecțiile sau stările psiho-emoționale. Ansamblul stimulilor nociceptivi nespecifici generatori de reacții neurohormonale complexe de adaptare și apărare poartă denumirea generică de stres.

Informațiile stresante nespecifice determină stimularea corticosuprarenalei cu participarea obligatorie a ACTH hipofizar. Veriga hipofizo-corticosuprarenală este indispensabilă reacțiilor de apărare contra factorilor de agresiune nervoasă și umorală, cunoscute sub numele de sindrom general de adaptare, descris de Selye (1936).

Mecanismul de stimulare a secreției de ACTH în stres este independent de reacțiile de *feed-back* specific dintre cortizol și ACTH. Descărcările de ACTH în stres, fiind de necesitate, sunt imediate și se manifestă înainte de a se fi produs scăderea glucocorticoizilor circulanți.

În ceea ce privește locul de recepție și transmitere a informațiilor stresante la celulele corticotrope adenohipofizare, acesta diferă în funcție de natura umorală sau nervoasă a stimulilor. În cazul stimulilor umorali, acțiunea se exercită direct asupra teritoriului glandular hipofizar. Ca exemplu se poate da influența inhibitoare a excesului de cortizol circulant (fig. 402). În sprijinul acțiunii directe pledează continuarea secreției bazale de ACTH în condițiile adenohipofizei transplantate sau cu tija infundibulară secționată. Sensibilitatea hipofizei „izolate" față de cortizolul circulant, deși persistă, este insuficientă pentru a asigura nevoile variabile de ACTH și glucocorticoizi ale organismului.

De aceea, reglarea directă este dublată de o componentă neuroumorală indirectă, de origine hipotalamică. În timp ce excitarea electrică a planșeului ventriculului III provoacă efecte similare celor din stres, distrugerea electrolitică a acestuia nu mai este urmată de binecunoscuta activare a complexului hipofizo-corticosuprarenal după un stimul nociceptiv. Pe această bază s-a emis presupunerea că stimularea secreției de ACTH se realizează cu participarea hipotalamusului. Acesta îndeplinește atât rol de zonă receptoare pentru glucocorticoizii circulanți, cât și de convergență și integrare a aferențelor senzoriale din întregul

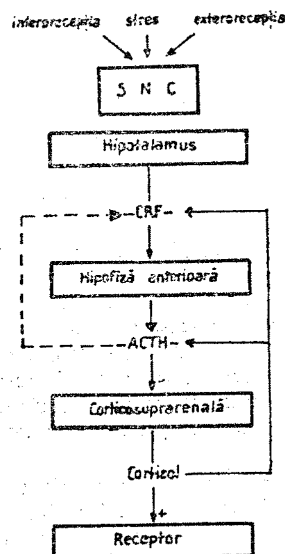


Fig. 402. Influenţe centrale şi periferice asupra secreţiei de ACTH.

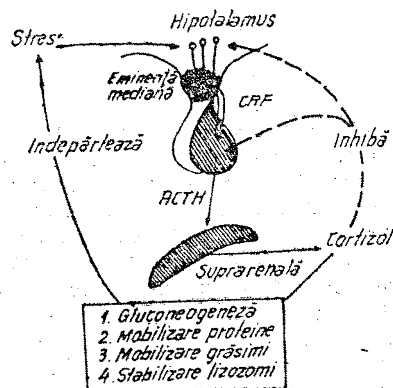


Fig. 403. Influenţa stresului asupra complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

organism. Prin intermediul eminenţei mediane şi al circulaţiei portale de la nivelul tijei infundibulare, hipotalamusul participă la reglarea neuro-umorală a secreţiei de ACTH.

Implantarea cortizonului sau a altui steroid, ca dexametazonul, în eminenţa mediană produce la şobolan atrofia cortexului suprarenal prin mecanismul inhibării secreţiei de ACTH.

Saffran şi Schally (1955) au precizat că asupra secreţiei hipofizare de ACTH controlul hipotalamic se face pe cale sanguină cu ajutorul unui factor de eliberare a corticotrofinei, denumit corticoliberină (CRF sau *corticotrophin releasing factor)*, secretat de eminenţa mediană. Aceasta este un neurohormon, cu structură peptidică, a cărui secreţie apare stimulată atât pe cale nervoasă, cât şi umorală. În timp ce lipsa glucocorticoizilor circulanţi activează secreţia de CRF, excesul lor în plasmă o inhibă. Blocând sinteza şi secreţia de CRF de către neuronii eminenţei mediane, dozele mari de cortizol împiedică secreţia de ACTH în stres (fig. 403).

Rezumând, se poate spune deci că reglarea secreţiei de ACTH se realizează prin reacţii de *feed-back* negativ sau pozitiv pe cale directă hipofizară şi indirectă hipotalamică, cu participarea CRF eliberat de la nivelul eminenţei mediane.

13.1.3.4. Hormonul tireotrop

Hormonul tireotrop (tireostimulina, TSH) a fost izolat în 1930, aproape simultan de Aron în Franţa şi Loeb în S.U.A. Sinteza şi secreţia sa se produc în celulele adenohipofizare cromofile de talie mică, prevăzute cu granulaţii bazofile. Diferenţierea lor are loc târziu la fetusul uman, de abia în luna a VI-a de gestaţie. La adult, hipofiza conţine aproximativ 300 µg de TSH. În plasmă se găsesc valori bazale medii de 1—2 µg/ml, ce pot creşte de 50 de ori şi mai mult, în cazul secreţiei de necesitate sau chiar al insuficienţei tiroidiene.

Dozarea TSH hipofizar se poate face fie biologic, în funcţie de creşterea ponderală a ţesutului tiroidian, fixarea iodului plasmatic sau eliberarea iodului hormonal, fie radioimunologic, cu ajutorul unui antiser specific.

Din punct de vedere chimic, TSH este o glicoproteină cu greutate moleculară de 25 000 de daltoni, prevăzută cu proprietăţi antigenice. În structura sa intră două subunităţi inegale, din care una se aseamănă cu LH.

Rolul fiziologic al TSH constă în stimularea sintezei şi secreţiei de hormoni tiroidieni. Efectele sale primare asigură dezvoltarea şi funcţia secretoare a glandei tiroide. La acestea se adaugă acţiunile secundare produse de hormonii tiroidieni, lansaţi în circulaţie sub influenţa tireostimulinei hipofizare. Hipersecreţia de TSH determină hipertrofia glandei tiroide (guşă), iar lipsa sa este urmată de atrofie glandulară.

Administrarea de TSH la animalul normal sau hipofizectomizat determină:

— creşterea debitului sanguin, a consumului de oxigen şi glucozei în tiroidă;

— hiperplazia tiroidei, obiectivată prin creşterea de volum şi în greutate a glandei şi modificările histologice ale celulelor şi veziculelor tiroidiene;

— hiperplazia tiroidei, obiectivată prin creşterea de volum şi în greutate a glandei şi modificările histologice ale celulelor şi veziculelor tiroidiene;

Iodul deţinând un rol capital în fiziologia glandei tiroide, TSH creşte în primul rând concentraţia acestuia în coloidul vezicular de la 25 până la 350 de ori. Intensificarea procesului de concentrare se datoreşte activării pompei membranare de iod.

Cea de a doua acţiune a TSH priveşte proteoliza tireoglobulinei din coloidul vezicular, în vederea eliberării de tirozină. În continuare este stimulată sinteza de tiroxină prin iodarea succesivă a tirozinei şi eliberarea hormonilor tiroidieni din coloidul vezicular.

Între diferitele efecte ale TSH există un decalaj, reprezentat mai întâi de stimularea secreţiei şi apoi a iodocaptării şi sintezei hormonale. În timp ce secreţia de hormoni tiroidieni apare precoce, atingând valori maxime în primele 2—3 ore de la administrarea TSH, captarea iodului creşte de abia în următoarele 24 de ore.

În afara acestor efecte tiroidiene, TSH posedă și o acțiune extratiroidiană, care se exercită asupra țesutului adipos în sens lipolitic, în vederea eliberării de acizi grași liberi.

Atât efectele tiroidiene, cât și acțiunea lipolitică sunt consecința activării adenilat ciclazei membranare și formării de cAMP, ca mesager biochimic la nivel intracelular. Prin intermediul acestuia, TSH își continuă acțiunea, deși este inactivat în 30—40 de minute.

Activitatea TSH hipofizar este dublată mai ales la hipertiroidieni de cea a LATS (factor stimulator tiroidian cu acțiune de lungă durată). Acesta are origine extrahipofizară probabil limfocitară, întrucât se găsește în sângele animalelor hipofizectomizate. La om prezintă mai mult interes fiziopatologic decât fiziologic, sugerând posibilitatea unor hipertiroidii de cauză extrahipofizară.

Reglarea secreției de TSH se realizează pe cale neuro-umorală prin aceleași relații de *feed-back* negativ și pozitiv, cu participarea, de data aceasta, a hormonilor tiroidieni.

Excesul de tiroxină sau triiodotironină în circulație determină inhibarea secreției de TSH, iar deficitul secretor de hormoni tiroidieni provoacă creșterea eliberării de tireostimulină hipofizară. Pe plan histologic, administrarea prelungită de tiroxină, reducând secreția de TSH hipofizar, realizează aspectul tiroidian de repaus. La rândul său, tiroidectomia este urmată de hipertrofia și hiperplazia celulelor tireotrope adenohipofizare, însoțită de creșterea TSH sanguin. La subiecții supuși unui regim carențat în iod, tiroida se hipertrofiază compensator în lipsa materiei prime indispensabile sintezei de hormoni tiroidieni, ducând la apariția gușii cu hipersecreție de TSH. Aceste fapte de observație clinico-experimentală demonstrează că sinteza și secreția de TSH depind într-adevăr de concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni.

În afara informațiilor specifice tiroidiene, secreția de TSH este reglată de numeroși alți factori nespecifici, atât extero-, cât și interoceptivi. Ca exemple pot fi date variațiile de temperatură, agresiunile nociceptive, stările psiho-emoționale, diversele etape ale vieții genitale etc. Participarea tiroidiană la lupta contra frigului, de exemplu, este cunoscută. Stimularea glandei tiroide produsă de frig sau alt factor de stres nu mai apare la animalul hipofizectomizat, datorită suprimării secreției de TSH hipofizar. Creșterea glandei tiroide în timpul ovulației se datorește, de asemenea, descărcărilor mai mari de TSH, paralel cu hipersecreția de LH. La baza acestor variații ale secreției de TSH stă nu numai sensibilitatea deosebită a celulelor tireotrope adenohipofizare, ci și prezența unor receptori hipotalamici. Excitarea electrică a unor puncte din hipotalamusul anterior provoacă creșterea descărcărilor de TSH din hipofiză și fenomene de activare tiroidiană, în timp ce distrugerea lor prin electroliză produce reacții hipofizo-tiroidiene inverse.

Zona hipofizotropă hipotalamică care controlează secreția de TSH găsindu-se în imediata vecinătate a celei de reglare și control al ACTH, informațiile umorale și nervoase (intero- și exteroceptive) care ajung la acest nivel antrenează secreția ambilor hormoni hipofizari la reacțiile de adaptare și apărare contra diverșilor factori de stres. Ca și pentru ACTH, legăturile între hipotalamus și hipofiza anterioară sunt asigurate pe cale umorală.

Factorul neuro-hormonal hipotalamic cu rol trofic și secretor asupra celulelor tireotrope hipofizare a fost denumit tireoliberină, sau TRF (*thyreotrop releasing factor*).

Folosind aproximativ 200 000 de hipotalamusuri de oaie, Guillemin și colab. (1969) au izbutit să izoleze câteva miligrame de TRF, în vederea stabilirii structurii sale chimice. În prezent se știe că TRF este un tripeptid format din acid piroglutamic, histidină și prolină. Sinteza sa a dus la introducerea testului de explorare a funcției tireotrope hipofizare cu TRF. După 200 μg de neurohormon, secreția de TSH crește, în funcție de capacitatea secretoare normală sau alterată a hipofizei anterioare.

Reglarea și adaptarea secreției de TSH se realizează, deci, pe cale dublă nervoasă și umorală, atât prin acțiune directă (hipofizară) și indirectă (hipotalamică) a hormonilor tiroidieni, cât și prin mecanismul neuroreflex al stimulării complexului hipotalamo-hipofizar.

13.1.3.5. Hormonii gonadotropi

Hormonii gonadotropi, descoperiți de Ascheim și Zondek în 1925, au fost discutați de la început prin prisma existenței a două fracții active atât la bărbat, cât și la femeie.

Dualitatea structurală și funcțională a celulelor gonadotrope hipofizare asigură atât dezvoltarea organelor genitale masculine și feminine, cât și apariția caracterelor sexuale secundare.

La femeie, prima fracție favorizează dezvoltarea și maturația foliculului ovarian, iar cea de a doua este responsabilă de ruptura și transformarea sa în corpul galben. La bărbat, dualitatea secretoare a hipofizei controlează spermatogeneza, pe de o parte, și maturația glandei interstițiale, pe de alta.

Cele două fracții sunt hormonul foliculostimulant (FSH, foliculostimulina) și hormonul luteinizant (LH), sau hormonul de stimulare a celulelor interstițiale (ICSH).

Activitatea secretorie de gonadotrofine a celulelor bazofile hipofizare începe la 8—9 ani și devine maximă la 13—14 ani, odată cu instalarea pubertății. La animale, aceasta este intermitentă, atingând valori maxime în perioada rutului și minime sau nedozabile în afara lui.

La om, secreția de gonadotrofine apare continuă în cazul bărbatului și variabilă la femeie în funcție de fazele ciclului estral, de la pubertate și până la instalarea menopauzei.

Din punct de vedere chimic, gonadotrofinele hipofizare au structură glicoproteică, cu greutate moleculară diferită de 30 000 pentru FSH și de 26 000 în cazul LH.

Dozarea activității lor se poate face cu metode biologice în funcție de creșterea ovarului, testiculului sau prostatei la animalul hipofizectomizat, ori radioimunlogic, folosind după caz fie ser anti-FSH, fie ser

anti-LH. Conținutul hipofizei în gonadotrofine este sensibil egal la bărbat și la femeie și nu depășește câteva zeci de micrograme. Concentrația plasmatică a acestora prezintă mari variații, mai ales la femeie în timpul ciclului estral.

Proprietățile biologice ale FSH și LH constau în acțiunea sinergică asupra gonadelor femele și mascule, prevăzute cu receptori specifici pentru cei doi hormoni hipofizari. Sinergia funcțională realizată diferă în funcție de sex.

a) La femei, FSH stimulează creșterea ovarului în greutate, dublată de dezvoltarea și maturația foliculară. Aceasta are loc lunar în prima parte a ciclului și constă în dezvoltarea de regulă a unui singur folicul, constituit din ovul, cavitate centrală și lichid folicular. Excesul de FSH poate induce maturarea a doi sau mai mulți foliculi, predispunând la superfetație în caz de fecundare. FSH nu este însă suficient pentru a duce maturația la termen și a realiza ruptura foliculului matur, denumită ovulație. Ponta ovulară necesită participarea ambelor gonadostimuline hipofizare. Inversarea raportului FSH/LH în favoarea celui din urmă contribuie la producerea ovulației în ziua a 14-a a ciclului estral și la transformarea celulelor tecale din jurul craterului folicular restant în corp galben secretor de progesteron. La rândul său, LH nu acționează decât asupra ovarului în prealabil pregătit de FSH. Animalele imunizate contra FSH nu sunt capabile de maturație și ovulație în prezența anticorpilor anti-FSH. În lipsa FSH, acțiunea LH apare limitată la celulele interstițiale ale ovarului, similare cu celulele Leydig din testicul, secretoare de hormoni androgeni.

La femela hipofizectomizată, administrarea de FSH determină maturația incompletă a foliculului ovarian. Acesta nu secretă estrogeni și nici nu prezintă fenomenul de ovulație. Adaosul de LH finalizează cele două procese foliculare, ca urmare a acțiunii sinergice cu FSH asupra foliculului în curs de maturare.

În afara acestor acțiuni primare de la nivelul ovarului, reprezentate de maturația lunară a unui folicul, expulzia și transformarea sa în corp galben, gonadotrofinele hipofizare provoacă o serie de modificări ale mucoasei uterine și vaginale determinate de hormonii ovarieni (estrogeni și progesteron).

Ansamblul acestor modificări utero-vaginale constituie ciclul estral, produs de fenomenele secretoare ciclice ovariene, guvernate la rândul lor de cele două gonadostimuline hipofizare. În timpul unui ciclu estral lunar, concentrația sanguină a FSH atinge valori maxime de 10—15 mU/ml în primele 14 zile, pentru a scădea considerabil în faza a doua a ciclului. În schimb, LH crește de la 2—5 mU/ml la începutul ciclului, la 60—80 mU/ml în timpul ovulației și ulterior, în faza a doua a acestuia.

b) La bărbat, FSH crește volumul testicular ca urmare a stimulării procesului de dezvoltare a tubilor seminiferi. Primele stadii ale spermatogenezei sunt activate, fără afectarea numărului de spermatogonii, care necesită și participarea hormonilor testiculari. Aceștia acționează sinergic cu FSH asupra celulelor Sertoli, activând spermatogeneza finală și formarea de spermatozoizi. Spre deosebire de FSH, care activează numai linia seminală, LH stimulează îndeosebi celulele testiculare interstițiale (celulele Leydig), secretoare de androgeni. Pentru acest motiv, LH se mai numește și ICSH (*interstitial cell stimulating hormone* — hormonul stimulator al celulelor interstițiale). Prin acțiunea indirectă a hormonilor androgeni, ICSH hipofizar stimulează dezvoltarea organelor genitale masculine și caracterele sexuale secundare. În prezența FSH, acesta desăvârșește spermatogeneza, favorizând formarea spermatozoizilor la animalul hipofizectomizat.

Reglarea secreției de gonadotrofine hipofizare este mai complexă decât a celorlalți hormoni adenohipofizari, datorită particularităților morfo-funcționale ale gonadelor masculine și feminine. La bărbat, capacitatea de reproducere este continuă de la pubertate până la declinul lent al perioadei de senescență. La femeie, din contră, activitatea genitală se caracterizează prin succesiunea regulată a ciclurilor ovariene de la pubertate până la menopauză, dublate de modificări uterine corespunzătoare și întrerupte numai în caz de gestație.

Aceste particularități fac necesară intervenția, mai ales la femeie, a unor mecanisme nervoase și umorale fine în procesul de autoreglare a secreției variabile de FSH, pe de o parte, și LH, pe de alta.

Primul și cel mai important factor de reglare și control al secreției de gonadotrofine hipofizare este reprezentat de hormonii secretați de glandele sexuale. Lipsa lor din circulație la animalele castrate determină creșterea conținutului în FSH și LH al adenohipofizei atât la femelă, cât și la mascul. Această creștere se însoțește de hipersecreția și concentrații plasmatice ridicate atât de FSH, cât și de LH. De altfel, odată cu instalarea menopauzei la femeie și întreruperea secreției ovariene, plasma și urina prezintă valori mai mari de gonadotrofine.

Excesul de hormoni ovarieni sau testiculari provoacă efecte inverse, de frenare a secreției de gonadostimuline hipofizare. Tratamentul cronic cu estrogeni reduce conținutul plasmei în cele două gonadotrofine atât la femeie, cât și la bărbat. Progesteronul, deși acționează în același sens, inhibă mai ales secreția de LH. Testosteronul, de asemenea, reduce mai mult secreția de LH decât de FSH.

Ca și în cazul celorlalte stimuline hipofizare, concentrația plasmatică a hormonilor secretați de glandele-țintă (ovare sau testicul) controlează secreția de gonadotrofine prin reacții de *feed-back*, negativ și pozitiv. Variațiile estrogenilor, progesteronului și testosteronului din sânge constituie informația care induce creșterea sau scăderea secreției de gonadostimuline hipofizare.

În afara factorilor hormonali menționați, alte informații din mediul intern și extern concură la asigurarea caracterului adaptativ al secreției de FSH și LH.

Dintre acestea fac parte lumina, stimulii exteroceptivi mecanici, mirosul, temperatura, deficitele alimentare și factorii psihici. Lumina, de exemplu, este unul din principalii factori externi care imprimă la

păsări caracterul sezonier al ovulației, ca urmare a secreției crescute de FSH.

La om, influența luminii este minoră. Singurul fapt demn de semnalat pare a fi vârsta medie a pubertății, mai joasă la populația din zonele tropicale însorite decât la cea din țările nordice. La rândul lor, stimulii exteroceptivi mecanici, cu punct de plecare de la nivelul mucoasei vulvo-vaginale, produc descărcare de LH și ovulație la iepuroaică și pisică. Nu este exclus ca un astfel de mecanism să favorizeze ovulația și la femeie în cursul sau în urma contactului sexual.

Olfacția contribuie, de asemenea, la reglarea secreției de gonadotrofine hipofizare în scara animală. La unele mamifere, femela în estru emite un miros caracteristic care atrage masculul.

Dintre factorii ambianți, temperatura joasă, captivitatea și stresurile psihice negative influențează substanțial secreția hipofizară de gonadostimuline și, prin intermediul acestora, funcția de reproducere.

Recepția diverselor informații nervoase și umorale are loc la nivelul hipotalamusului, care, după cum se știe, îndeplinește rolul unei veritabile mase de comandă asupra secreției hipofizare. Receptivitatea hipotalamică variază în funcție de impregnația cu hormoni sexuali. Activitatea electrică a hipotalamusului anterior este profund modificată de hormonii estrogeni. Proporția de neuroni activați de un stimul olfactiv se dublează la șobolancă în timpul perioadei estrale. Dacă secreția bazală de gonadotrofine este sub controlul hipotalamusului mijlociu, cea de necesitate depinde de integritatea morfo-chimică a ariilor supra- și suboptice din hipotalamusul anterior. Prima acționează în sens activator asupra secreției bazale, iar cea de a doua exercită efecte inhibitoare.

Controlul hipotalamic al secreției de gonadotrofine hipofizare se realizează cu ajutorul unui factor neurohormonal de eliberare a FSH și LH, denumit gonadoliberină, sintetizat la nivelul eminenței mediane. Plecând de la faptul că extractele hipotalamice provoacă descărcare de FSH și LH, Schally și colab. (1971) au izolat din 165 000 de hipotalamusuri de porc un decapeptid care, injectat în carotidă, provoacă eliberare de gonadotrofine hipofizare.

Peptidul respectiv, stimulând sinteza și secreția ambelor gonadotrofine atât *in vitro*, cât și *in vivo*, se utilizează în practica clinică la explorarea funcțională a complexului hipotalamo-hipofizo-gonadal. Răspunsul secretor predominant de FSH sau LH depinde de „prepararea" adenohipofizei de către hormonii sexuali. Excesul de estrogeni crește efectul factorului hipotalamic de eliberare asupra secreției de LH, concomitent cu inhibarea de FSH și invers, în cazul progesteronului (fig. 404).

Întreruperea legăturilor vasculare dintre hipotalamus și adenohipofiză este urmată de suprimarea sau reducerea considerabilă a secreției de gonadotrofine. În prezent se admite că hormonii sexuali controlează și reglează secreția de FSH și LH atât pe cale directă hipofizară, cât și indirectă hipotalamică. Complexul hipotalamo-hipofizar implicat în reglarea secreției de gonadotrofine îndeplinește rol de *gonadostat*, ce funcționează după un program cu determinarea genetică, modulat și adaptat la necesitățile funcției de reproducere de către secreția glandelor sexuale și aferențele senzoriale extero- și interoceptive.

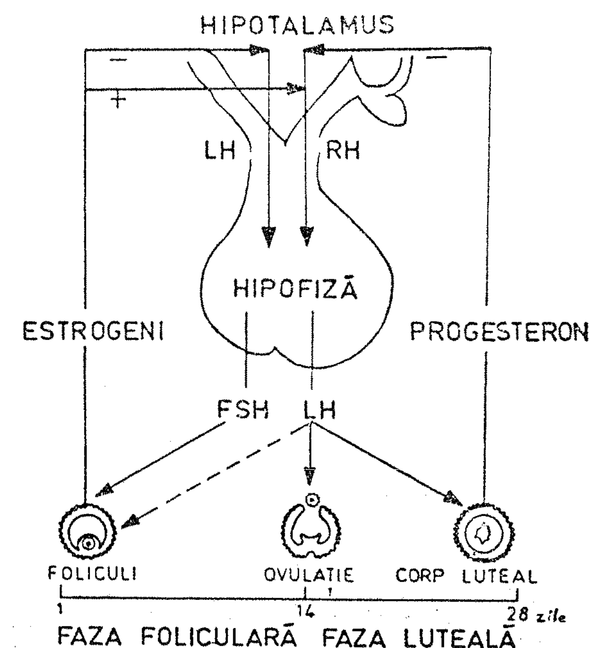


Fig. 404. Reglarea secreției de gonadotrofine hipofizare de către hormoni gonadali feminini.

Gonadotrofinele corionice de origine placentară, fiind eliberate în timpul sarcinii în vederea asigurării proceselor de diferențiere și dezvoltare a organelor genitale la făt, vor fi discutate odată cu fiziologia gonadelor.

13.1.3.6. Prolactina

Prolactina (PRL, hormonul mamotrop sau lactogen) a fost mult timp asimilată cu hormonul somatotrop, care posedă și proprietăți lactogene.

Cercetările din ultimele decenii au precizat că, întrucât lactația este prezentă la femeile cu nanism hipofizar (fără hormon somatotrop), adenohipofiza posedă un hormon cu activitate specifică asupra glandei mamare și secreției lactate. Acesta a fost izolat de Hwang în 1972, stabilindu-i-se structura chimică și proprietățile biologice. Este un polipeptid cu greutate moleculară de 23 000, format din 196 aminoacizi, asemător din punct de vedere structural cu hormonul de creștere. A fost denumit impropriu hormon luteotrop, datorită faptului că stimulează

dezvoltarea şi activitatea secretorie a corpului galben *(corpus luteum)* la unele specii, cum este cazul rozătoarelor. La om, prolactina îndeplineşte însă exclusiv rol de hormon al lactaţiei. Împreună cu ocitocina asigură secreţia lactată în timpul perioadei de alăptare.

Concentraţia plasmatică a prolactinei creşte progresiv din luna a III-a de sarcină, atingând valori maxime în timpul lactaţiei, pentru a involua şi reveni la normal odată cu intrarea glandelor mamare în stare de repaus. Cu ajutorul metodelor biologice (stimularea secreţiei lactate la cobai, hipertrofia guşii de porumbel) şi mai ales radioimunologice, s-a precizat că atât la bărbat, cât şi la femeia negravidă, prolactina atinge doar 7µg/ml de plasmă. În timpul sarcinii şi alăptării se constată creşteri marcate de până la 200—250 µg/ml. La femeia care nu alăptează, secreţia de prolactină scade rapid după naştere.

Acţiunile sale mamotrope se exercită numai pe glanda mamară maturată cu ajutorul hormonilor ovarieni. La animalele impubere sau castrate înaintea maturaţiei pubertare, hormonul este inactiv.

Efectul mamotrop apare incomplet în afara gestaţiei, devenind complet numai în condiţiile acţiunii prealabile a estrogenilor şi progesteronului, care inundă organismul gravidei. La mascul, prolactina este activă nu numai asupra glandei mamare tratate cu hormoni ovarieni, ci şi asupra organelor genitale. Hormonii gonadali îndeplinesc rol preparativ la nivelul glandei mamare şi sferei genitale, asupra căreia acţionează sinergic cu prolactina. Sensibilizând veziculele seminale la stimulii nervoşi simpatici, prolactina contribuie la actul reflex al ejaculării.

Cât priveşte efectele proprii ale prolactinei, acestea constau în proliferarea epiteliului mamar, dezvoltarea canalelor galactofore, stimularea şi întreţinerea secreţiei lactate. Acţiunea lactogenă este mai puternică după expulzia fătului, odată cu scăderea estrogenilor de origine placentară din plasmă. La acestea contribuie şi sinergismul cu ACTH, a cărui descărcare creşte datorită stresului de expulzie a fătului.

Reglarea secreţiei de prolactină se realizează predominant pe cale reflexă, ca şi în cazul ocitocinei, factorul declanşator fiind mai întâi excitaţia mecanică a sferei genitale din timpul travaliului şi, ulterior, a regiunii mamelonare, produsă de sucţiune. Indiferent de natura informaţiilor care declanşează şi întreţin secreţia de prolactină, acestea antrenează veriga hipofizară prin intermediul hipotalamusului. Contrar hipofizectomiei care întrerupe secreţia lactată, leziunile hipotalamice nu o afectează semnificativ. Pe această bază s-a făcut presupunerea intervenţiei hipotalamusului în sens inhibitor asupra formării şi eliberării de prolactină. Şi, într-adevăr, extractele hipotalamice s-au dovedit a avea o acţiune inhibitoare atât *in vitro*, cât şi *in vivo*, sugerând existenţa în hipotalamus a unui factor umoral frenator al secreţiei de prolactină. Acest *prolactin inhibitoring factor* (PIF) eliberat de hipotalamus este dopamina. În sens activator pare să acţioneze factorul eliberator al tireotrofinei (TRH). Rolul său fiziologic în reglarea secreţiei de prolactină este insuficient cunoscut.

13.1.3.7. Hormonul melanotrop

Hormonul melanotrop (melanocitostimulator, MSH) este produsul de secreţie a lobului intermediar, bine individualizat doar la vertebratele inferioare (peşti, batracieni). La mamifere, şi îndeosebi la om, acesta face parte integrantă din hipofiza anterioară. MSH a fost izolat în 1955 de Lerner şi Lee din hipofiza de porc, identificându-se ulterior două fracţii polipeptidice, denumite alfa-MSH şi beta-MSH.

Prima fracţie (alfa-MSH) este un tridecapeptid identic cu primii 13 aminoacizi ai moleculei de ACTH. Ea îşi păstrează aceeaşi structură şi secvenţă a aminoacizilor, indiferent de specie (porc, bou, maimuţă, om). Cea de a doua fracţie (beta-MSH), dimpotrivă, are 22 de aminoacizi la om şi 18 aminoacizi la porc, cal, bou şi maimuţă. Ambele fracţii conţin 7 aminoacizi comuni, dispuşi în aceeaşi ordine ca în molecula de ACTH.

Dozarea lor se face fie biologic pe broasca hipofizectomizată, în funcţie de gradul de dispersie a celulelor melanofore, fie radioimunologic.

Acţiunile biologice ale celor două tipuri de MSH sunt, în general, mai puternice la vertebratele inferioare decât la mamifere. La broască, de exemplu, hipofizectomia provoacă albirea pielii, iar administrarea MSH sau a unui extract hipofizar induce reacţii inverse, de hiperpigmentare a tegumentelor. Fenomenul de pigmentare se datoreşte dispersiei granulelor brune (melanozomi) conţinătoare de melanină în citoplasmă şi apare mai evident la animalul hipofizectomizat sau expus la lumină cu pielea decolorată.

La mamifere, efectele MSH sunt mai slabe şi limitate la creşterea conţinutului în melanină a melanocitelor. Ele au fost considerate, de altfel, ca un vestigiu evolutiv al proprietăţilor melanotrope, importante pentru reacţiile cutanate de camuflare şi adaptare la mediu a animalelor inferioare.

La baza proprietăţilor melanocitostimulatoare ale MSH stă creşterea activităţii tirozin hidroxilazei, care oxidează tirozina transformând-o în dihidroxifenilalanină (DOPA), precursor al melaninei.

În afara creşterii şi dispersiei stocului de melanină de la nivelul melanozomilor intracitoplasmatici din piele şi mucoase, MSH stimulează steroidogeneza corticosuprarenală. Această acţiune, deşi este de 10—20 de ori mai slabă decât a ACTH, constituie o nouă dovadă a similitudinii structurale şi funcţionale dintre MSH şi ACTH.

Reglarea secreţiei de MSH se realizează predominant pe cale nervoasă, cu participarea unor receptori hipotalamici şi a unui factor eliberator specific de natură peptidică. Prin intermediul acestuia acţionează atât stimulii neuro-reflecşi sosiţi din mediul înconjurător (lumină, temperatură etc.), cât şi conţinutul în MSH al plasmei sanguine. În lipsa unui organ-ţintă secretor, modularea sintezei şi eliberării neurohormonului hipotalamic de către MSH hipofizar se produce prin reacţii de *feed-back* negativ şi pozitiv scurt.

13.1.4. HORMONII RETROHIPOFIZARI

Semnalând efectele hipertensive ale unui extract hipofizar, Oliver şi Schäffer (1895) au deschis calea cercetărilor privind hormonii lobului posterior al hipofizei. Principiul activ responsabil de acţiunea presoare a extractului a fost denumit *vasopresină*. Ulterior, Farini (1913) a stabilit că acelaşi factor hormonal posedă şi proprietăţi antidiuretice. Dale (1906), pe de altă parte, a precizat că în extractele de hipofiză posterioară se găseşte un al doilea factor activ, prevăzut cu efecte ocitocice de stimulare a contracţiilor uterine, căruia i-a dat numele de *ocitocină*.

Cei doi hormoni retrohipofizari au structură chimică asemănătoare, fiind polipeptizi cu 9 aminoacizi în lanţ, sintetizaţi de Du Vigneau şi colab. încă din 1953. Locul de formare a vasopresinei şi ocitocinei nu este la nivelul ţesutului glandular propriu-zis, ca în cazul hormonilor adenohipofizari, ci în nucleii supraoptic şi paraventricular din hipotalamusul anterior. De la acest nivel, neurohormonii retrohipofizari se deplasează sub formă de material neurosecretor de-a lungul tractusului hipotalamo-hipofizar, pentru a fi doar depozitaţi în hipofiza posterioară.

În favoarea unităţii morfo-funcţionale a complexului hipotalamo-retrohipofizar vin următoarele argumente experimentale:

— coloraţia Gomori specifică neurosecreţiei hipotalamice apare evidentă nu numai la nivelul nucleilor supraoptic şi paraventricular, ci şi în fibrele nervoase ale tractusului hipotalamo-hipofizar şi terminaţiile acestora din jurul capilarelor hipofizei posterioare (corpusculii Herring);

— hipofizectomia provoacă doar o poliurie tranzitorie, întrucât nucleii hipotalamici îşi continuă activitatea secretorie;

— leziunile distructive ale nucleilor supraoptic şi paraventricular sunt, dimpotrivă, urmate de fenomene de diabet insipid definitiv;

— există o suşă de şobolani (Brattleboro) cu diabet insipid ereditar permanent, cauzat de alterări structurale congenitale ale nucleului supraoptic;

— extractele de hipotalamus anterior posedă o activitate antidiuretică evidentă;

— utilizarea cisteinei marcate cu ^{35}S evidenţiază sinteza vasopresinei şi ocitocinei în hipotalamus;

— secţionarea tijei pituitare este urmată de acumularea materialului neurosecretor în segmentul proximal al acesteia. Hipotalamusul anterior conţine neuroni secretori specifici pentru cei doi hormoni retrohipofizari. În timp ce nucleul supraoptic este locul de sinteză şi secreţie a hormonului antidiuretic, nucleul paraventricular sintetizează aproape exclusiv ocitocină.

13.1.4.1. Hormonul antidiuretic

Hormonul antidiuretic (ADH, vasopresină) este un nonapeptid prevăzut cu o punte disulfidică, între aminoacizii 1—6, dispusă sub forma unei bucle, a cărei rupere cu tioglicolat duce la dispariţia acţiunilor biologice ale polipeptidului. Compoziţia sa chimică nu este identică, ci diferă la unele specii. La mamifere, inclusiv omul, ADH este o arginin-8-vasopresină (vasopresină cu arginina în poziţia 8). Excepţie fac doar suidele (porcul, hipopotamul) al căror hormon antidiuretic conţine lizină în locul argininei (lizin-8-vasopresină).

La celelalte vertebrate (amfibieni, păsări etc.), ADH este arginin-vasotocina. În toate cazurile, ponderea moleculară variază în jurul a 1 000 de daltoni. Cantitatea de ADH prezentă în hipofiza posterioară umană este suficient de mare, variind în jurul a 10 000—15 000 µU. Hormonul apare în cea mai mare parte legat de un suport proteic, denumit neurofizină, în materialul neurosecretor deplasat din hipotalamus în hipofiză, de care se desface în momentul eliberării. S-au identificat două neurofizine pentru fiecare din cei doi hormoni retrohipofizari, cu greutate moleculară de 10 000.

Dozarea hormonului antidiuretic se poate face fie biologic, urmărind diureza la şobolan sau transportul de apă prin vezica de broască, fie radioimunologic, cu ajutorul unui antiser specific. Din cauza greutăţii moleculare mici, ADH prezintă însă proprietăţi antigenice slabe, făcând dificilă prepararea antiserului.

Pe plan fiziologic, ADH exercită două acţiuni principale. Prima şi cea mai importantă are loc la nivelul tubilor renali şi priveşte resorbţia apei. ADH intensifică reabsorbţia apei din tubii distali şi colectori, participând la procesul de concentrare a urinei. Efectul antidiuretic este mai puternic pe fond de încărcare apoasă, decât în condiţii de restricţie hidrică.

Antidiureza este în general rapidă, dar de scurtă durată. Ea se realizează prin mecanismul creşterii permeabilităţii tubulare de către cAMP rezultat din activarea adenilat ciclazei membranare. ADH creşte porozitatea, mai ales a polului apical al celulelor tubulare, impermeabile sau puţin permeabile la apă. Polul bazal fiind permeabil permite stabilirea echilibrului osmotic celular cu mediul intern. În prezenţa hormonului antidiuretic, crescând şi permeabilitatea membranei apicale, apa trece din lumenul tubular spre spaţiile interstiţiale, a căror osmolaritate apare cu atât mai mare, cu cât interesează o zonă medulară renală mai profundă. Deplasarea apei din lumenul tubilor distali şi colectori în plasma peritubulară, favorizată de creşterea permeabilităţii polului bazal al celulelor epiteliale, se datoreşte permeabilităţii polului apical al celulelor epiteliale, difuziunii activate de către ADH, cu participarea adenilat ciclazei ca receptor membranar şi a cAMP ca mesager biochimic intracelular.

ADH şi cAMP au, de altfel, acţiuni comparabile atât asupra transferului de apă prin tubul colector izolat de iepure, cât şi asupra antidiurezei la om. La rândul său, intensificarea secreţiei de hormon antidiuretic produsă de deshidratare se însoţeşte de creşterea considerabilă a cAMP în rinichi.

În afara acţiunii antidiuretice, ADH posedă proprietăţi vasoconstrictoare şi hipertensive, cu durată de 10—15 minute după administrarea intravenoasă unică. Cum aceste efecte apar la doze superioare celor antidiuretice, semnificaţia lor este mai mult farmacologică decât fiziologică.

Dintre acțiunile secundare fac parte facilitarea absorbției intestinale și reducerea perspirației insensibile. La amfibieni, atât ADH, cât mai ales omologul acestuia, arginin-vasotocina, cresc debitul de trecere a apei și ionilor prin piele și vezica urinară, care se comportă similar epiteliului tubular renal al mamiferelor.

Reglarea secreției de ADH este asigurată de osmolaritatea plasmei, care depinde de gradul de hidratare sau deshidratare a organismului. La omul normal hidratat, cu presiunea osmotică a plasmei de 310 mOsm, se găsesc cantități mici, de sub 1 μU pe ml plasmă. Acestea variază în limite largi, în funcție de gradul de stimulare a osmoreceptorilor Verney din imediata vecinătate a nucleului supraoptic din hipotalamusul anterior.

Hidropenia, determinând deshidratare și hiperosmoză, provoacă excitarea osmoreceptorilor hipotalamici și eliberare de ADH, urmată de efecte antidiuretice compensatoare, în vederea reținerii apei și restabilirii echilibrului hidric. Creșterea presiunii osmotice doar cu câțiva miliosmoli este suficientă pentru a produce antidiureză în mai puțin de 1 minut. Hipoosmoza provoacă efecte inverse, de inhibare a secreției de ADH.

Răspunsul antidiuretic presupune integritatea complexului hipotalamo-hipofizar. În timp ce stimularea directă a retrohipofizei nu provoacă antidiureză, injectarea în hipotalamusul anterior a unei soluții hipertone de NaCl determină descărcări electrice în nucleul supraoptic și eliberare de ADH. Distrugerea hipotalamusului, din contră, suprimă secreția de ADH, ducând la instalarea diabetului insipid.

Prin modificările echilibrului hidric, ADH participă la reglarea volumului sanguin. Creșterea volmului plasmatic, de exemplu, ca și hipoosmoza reduc secreția de ADH, favorizând diureza. Efectul inhibitor al hipovolemiei se realizează cu participarea voloreceptorilor din auriculul stâng, a căror distensie deprimă eliberarea de ADH. Contrar hipervolemiei, scăderea volumului sanguin în hemoragie crește secreția de ADH, pentru a reduce la minimum pierderile de apă pe cale renală.

Activitatea secretorie a complexului supraoptico-retrohipofizar se găsește atât sub controlul umoral al osmolarității mediului intern, cât și sub influența stimulilor nespecifici de tipul durerii, emoțiilor, luminii, efortului, suptului etc. Aceștia intensifică eliberarea de ADH pe cale neuro-reflexă. Temperaturile joase și alcoolul exercită efecte inverse de tip inhibitor, inducând poliurie.

13.1.4.2. Ocitocina

Ocitocina, deși are structură nonapeptidică foarte apropiată de a hormonului antidiuretic, posedă proprietăți biologice diferite. Singura deosebire structurală între cei doi hormoni retrohipofizari este prezența în cazul ocitocinei a leucinei în locul argininei în poziția 8 și a izoleucinei în locul fenilalaninei din poziția 3. Formată în nucleul paraventricular din hipotalamusul anterior, ocitocina se găsește depozitată, ca și

ADH, în retrohipofiză sub formă liberă sau cuplată cu o neurofizină specifică în materialul neurosecretor.

Contrar vasopresinei, efectele ocitocinei se exercită asupra uterului și glandei mamare, acțiunea antidiuretică fiind neglijabilă.

Stimularea musculaturii uterine apare evidentă atât *in vivo*, cât și *in vitro* și variază în funcție de specie și starea funcțională a mușchiului. Slab în afara gestației, răspunsul contractil crește progresiv în timpul sarcinii, devenind maxim la termen, datorită impregnării cu estrogeni și mai ales progesteron. Modificând potențialul de membrană al fibrei uterine, ocitocina mărește sensibilitatea uterului gravid la stimulii intrinseci. Ca urmare a creșterii excitabilității, automatismul mușchiului uterin și propagarea undei de excitație apar stimulate.

Cea de a doua acțiune principală a ocitocinei are loc la nivelul glandei mamare și constă în declanșarea secreției lactate. Contractând elementele mio-epiteliale ale canalelor galactofore, preparate în prealabil de hormonii ovarieni și prolactină, ocitocina stimulează ejecția de lapte, sinergismul cu prolactina fiind indispensabil lactației normale.

Pentru ca glanda mamară să asigure secreția lactată normală în perioada de alăptare, este necesar să se dezvolte corespunzător în timpul

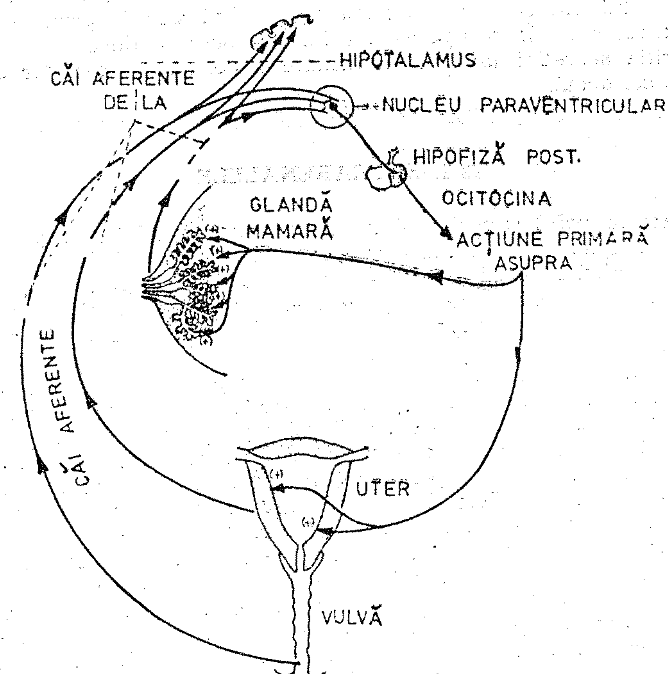


Fig. 405. Reglarea neuro-reflexă a secreției de ocitocină.

sarcinii sub influența hormonilor estrogeni și progestativi, iar ulterior hipofiza să debiteze cantități suficiente de prolactină și ocitocină, în vederea întreținerii activității sale secretorii la un nivel suficient de ridicat.

În timpul sarcinii, ocitocina având perioadă de înjumătățire scurtă (3 minute), este inactivată rapid de o ocitocinază plasmatică. Odată cu ajungerea sarcinii la termen, activitatea ocitocinazei se prăbușește, permițând ocitocinei să acționeze maximal asupra mușchiului uterin gravid.

Stimularea secreției de ocitocină se realizează pe cale predominant neuro-reflexă. Excitantul fiziologic este reprezentat de aferențele senzoriale plecate fie de la nivelul tractului genital în timpul travaliului, fie din zona mamelonară în perioada de alăptare (fig. 405).

Suctiunea și evacuarea canalelor galactofore apar strict necesare declanșării și întreținerii secreției de ocitocină prin nucleul paraventricular, a cărui activitate electrică crește în timpul alăptării. Leziunile hipotalamice sau ale tijei pituitare deprimă atât travaliul, cât și ejecția de lapte. Administrarea de ocitocină în astfel de cazuri restabilește ambele funcții. Țipătul nou-născutului, mirosul și simpla vedere a acestuia favorizează, de asemenea, secreția lactată. Reglarea reflexă rămâne însă mecanismul de bază al adaptării secreției de ocitocină la necesitățile expulziei fătului din cavitatea uterină și alăptării sale în primele luni de viață extrauterină. Întreruperea actului de suctiune duce în scurt timp la dispariția secreției lactate, ca urmare a deficitului secretor de prolactină și ocitocină.

13.2. SUPRARENALELE

Situate la polul superior al rinichilor, suprarenalele, în greutate de 4—6 g, sunt glande endocrine formate din două părți distincte din punct de vedere embriologic și funcțional. În timp ce teritoriul glandular extern, corticosuprarenala, de origine mezodermică, participă prin hormonii steroizi la menținerea echilibrului hidroelectrolitic și energetic, componenta ectodermică internă, medulosuprarenala, este de fapt un ganglion simpatic mai dezvoltat, în care neuronii postganglionari și-au pierdut terminațiile axonale, transformându-se în celule cromafine secretoare. Stimularea acestora pe calea fibrelor preganglionare simpatice ale nervilor splanhnici determină secreție predominantă de adrenalină, alături de noradrenalină, ca principali mesageri chimici ai impulsurilor simpatico-adrenergice. Cele două teritorii endocrine sunt inegal reprezentate, corticosuprarenala deținând aproximativ 80% din țesutul glandular suprarenal, în timp ce medulosuprarenalei îi revin doar 15—20% din greutatea glandei. La rândul său, corticosuprarenala este constituită din trei zone cu structură și metabolism diferențiat, în vederea sintezei de hormoni steroizi specifici. În timp ce zona glomerulată externă, subcapsulară, secretă hormoni mineralocorticoizi, zona fasciculată medie este secretoare de hormoni glucocorticoizi; zona reticulată situată profund secretă hormoni sexoizi (androgeni) (fig. 406).

Extirparea acestora provoacă moartea în câteva zile, ca urmare a dezechilibrelor energetice și hidroelectrolitice determinate de suprimarea secreției lor hormonale. Contrar corticosuprarenalei, care este indispensabilă proceselor vitale, medulosuprarenala poate fi distrusă fără consecințe importante asupra funcțiilor somato-vegetative bazale. În schimb, reacțiile de adaptare neuro-endocrino-metabolice sunt profund alterate, determinând scăderea rezistenței organismului la efort, boală și alte suprasolicitări.

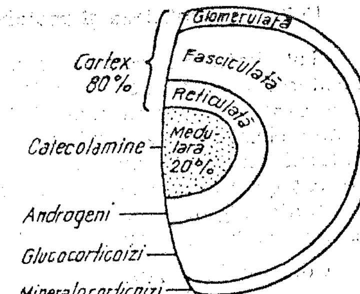


Fig. 406. Zonele secretoare de hormoni corticosuprarenali.

Asocierea topografică a porțiunii corticale a glandelor suprarenale cu cea medulară, considerată mult timp întâmplătoare, are la bază sinergismul biologic dintre hormonii glucocorticoizi secretați de zona fasciculată a corticosuprarenalelor și cei eliberați de medulosuprarenale. Primii stimulează biosinteza adrenalinei (Wurtman și Axelrod, 1966), prin mecanismul activării enzimei metilante a noradrenalinei (feniletanolamin N-metiltransferaza), iar adrenalina, ca principal hormon medulosuprarenal, intensifică activitatea secretorie a complexului hipotalamo-hipofizar eliberator de adrenocorticotrofină (ACTH), stimulatoare, la rândul său, a secreției de hormoni corticosuprarenali; prin efectele lor hiperglicemiante aceștia participă la creșterea glucozei din sânge și la asigurarea substratului energetic necesar reacțiilor de apărare și adaptare ale organismului la diversele solicitări normale și patologice.

13.2.1. HORMONII CORTICOSUPRARENALI

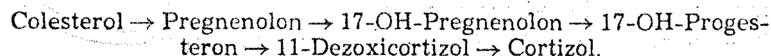
Ca produși de secreție endocrină ai țesutului glandular corticosuprarenal, hormonii corticosteroizi au fost descoperiți târziu, de abia după ce Hartmann (1930) a semnalat că extractele totale de corticosuprarenală de tipul cortinei asigură supraviețuirea animalelor suprarenalectomizate ca urmare a îndepărtării dezechilibrelor metabolice (hipoglicemie, hiponatremie, hiperpotasemie, creșterea eliminării urinare a apei și sodiului) și funcționale (hipotensiune, astenie, hipotermie, scăderea rezistenței la stres etc.) create de extirparea suprarenalelor.

În perioada 1934—1943, Kendall, Reichstein și colab. au izolat corticosteronul, cortizonul și cortizolul, iar în 1953, Tait și Simpson au identificat electrocortina sau aldosteronul. În prezent se recunosc peste 30 de compuși izolați din cortexul suprarenal, din care numai doi sunt de importanță primordială pentru funcția endocrină a glandelor corticosuprarenale. Aceștia sunt cortizolul, ca principal hormon glucocorticoid, și aldosteronul, ca mineralocorticoid.

13.2.1.1. Biosinteza şi metabolizarea hormonilor corticosuprarenali

Toţi hormonii corticosuprarenali sunt compuşi sterolici formaţi din colesterolul circulant absorbit de celulele glandulare prin endocitoză. Mici cantităţi se sintetizează local din acetil coenzima A. Din nucleul comun ciclopentano-perhidrofenantrenic al colesterolului se formează, cu ajutorul unui echipament enzimatic diferenţiat, nucleii specifici celor trei categorii de hormoni corticosuprarenali.

Sinteza glucocorticoizilor are loc în zona fasciculată şi, într-o mică măsură, şi în cea reticulată. Secvenţa reacţiilor este următoarea:


Colesterol → Pregnenolon → 17-OH-Pregnenolon → 17-OH-Progesteron → 11-Dezoxicortizol → Cortizol.

Localizarea intracelulară a reacţiilor implicate în biosinteza cortizolului este atât mitocondrială, cât şi în reticulul endoplasmatic. Hidroxilarea în mitocondrii a 11-dezoxicortizolului prezintă caracter critic şi limitant.

La rândul său, sinteza aldosteronului, principalul mineralocorticoid, se realizează exclusiv în zona glomerulată. Ea parcurge aceleaşi etape ca în zona fasciculată, până la stadiul de progesteron. Prin hidroxilarea succesivă a progesteronului la carbonul din poziţiile 21, 11 şi 18 se obţine dezoxicorticosteronul, corticosteronul şi 18-hidroxicorticosteronul. Enzima 18-hidroxilaza găsindu-se numai în zona glomerulată, oxidarea hidroxilului din C_{18} al hidroxicorticosteronului şi formarea unei grupări aldehide în poziţia respectivă duc la sinteza aldosteronului. Legarea atomului de oxigen şi prezenţa aldehidei în poziţia C_{18} reprezintă condiţii obligatorii ale apariţiei efectelor mineralocorticoide ale aldosteronului. Precursorii acestuia sunt mai puţini activi.

Formulele chimice ale celor doi principali hormoni corticoizi sunt următoarele (fig. 407).

De remarcat prezenţa grupării cetonice în poziţia 3 şi hidroxilarea la C_{11} şi C_{21} în cazul cortizolului, precum şi legarea oxigenului cu formarea grupării aldehidice la C_{18} în cazul aldosteronului.

Sinteza hormonilor sexoizi în zona reticulată se realizează, de asemenea, prin procese de transformare succesivă a colesterolului în pregnenolon şi progesteron. Cu ajutorul unei desmolaze mitocondriale, aceştia sunt transformaţi în 17-cetosteroizi de tipul dehidroepiandrosteronului liber (DHEA) şi sulfatat (DHEA-S) sau al androstendionului şi eliminaţi aproape integral pe cale urinară. Două treimi din 17-cetosteroizii urinari sunt de origine corticosuprarenală (5—10 mg/zi). Mici cantităţi sunt convertite în testosteron sau estradiol de către ţesuturile periferice, mai ales după încetarea activităţii secretorii gonadale.

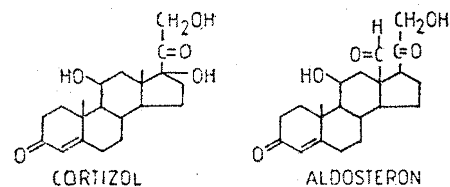


Fig. 407. Structura chimică a cortizolului şi a aldosteronului.

Principalii hormoni glucocorticoizi sunt *cortizolul* sau *hidrocortizonul*, *corticosteronul*, *cortizonul*, *prednisonul*, *metilprednisonul* şi *dexametazonul*. Dintre aceştia, numai cortizolul şi corticosteronul sunt naturali, primul asigurând aproximativ 95% din activitatea hormonilor glucocorticoizi circulanţi. Restul glucocorticoizilor sunt produşi de sinteză, prevăzuţi cu acţiuni egale sau mai puternice decât ale cortizolului. Astfel, prednisonul este de 4—5 ori mai activ decât cortizolul, iar dexametazonul de 30 de ori.

La rândul lor, mineralocorticoizii sunt reprezentaţi nu numai de *aldosteron*, ci şi de precursorii acestuia, *corticosteronul* şi *dezoxicorticosteronul*. În timp ce aldosteronul acoperă 95% din activitatea mineralocorticoidă, ceilalţi doi derivaţi sterolici sunt mult mai puţin activi.

Cortizolul şi cortizonul posedă, de asemenea, o slabă activitate mineralocorticoidă. Dintre glucocorticoizi, doar dexametazonul este lipsit de proprietăţi mineralocorticoide. Derivatul sintetic 9 alfa-fluorocortizol este, din contră, tot aşa de activ ca aldosteronul. După Best şi Taylor (1985), producţia zilnică şi concentraţia plasmatică a principalilor hormoni corticosuprarenali este următoarea (tabelul XXXV).

TABELUL XXXV

Biosinteza şi concentraţia hormonilor corticosuprarenali

Hormoni	*Biosinteză în mg/zi*	*Concentraţie în ng/ml*
Glucocorticoizi		
Cortizol	8—25	40—180
Corticosteron	1—4	2—4
Mineralocorticoizi		
Aldosteron	0,05—0,15	0,15
Dezoxicorticosteron	0,6	0,15
Sexoizi		
DHEA	7—15	5
DHEA-S	—	1 200
Androstendion	2—5	1,8

Concentraţiile variază cu vârsta, sexul şi ritmul diurn, fiind mai mari dimineaţa decât seara. Dacă secreţia zilnică medie a cortizolului este în jurul de 15 mg, cea a aldosteronului atinge doar 150 μg.

Cortizolul circulant este legat în proporţie de până la 90% de o globulină plasmatică sintetizată în ficat şi denumită transcortină, cu greutatea moleculară de 52 000 de daltoni. Concentraţia normală a acesteia este de 3 mg%. Ea posedă o capacitate de legare a cortizolului de 20 μg%. Aceasta creşte în timpul sarcinii sau al administrării de estrogeni.

Forma legată fiind inactivă, numai fracţia liberă, care nu depăşeşte 10% din concentraţia cortizolului plasmatic, exercită efecte fizio-farmacologice. Aldosteronul, combinându-se mai slab cu proteinele plasmatice

transportoare, circulă sub formă liberă în proporție de aproximativ 50%. Datorită acestui fapt, perioada de înjumătățire a aldosteronului circulant este de 15 minute, în timp ce cea a cortizolului variază în jurul a 90 de minute.

Inactivarea hormonilor corticosuprarenali se realizează în ficat, transformându-se în tetrahidroderivați ai acestora, care, prin conjugare cu acizii glucuronic și sulfuric, formează glucuronizi și sulfați, excretați în proporție de 75% în urină și restul de 25% prin bilă, în materiile fecale. Dintre produșii de metabolizare ai cortizolului, determinarea 17-hidroxicorticosteroizilor prezintă interes clinic deosebit, întrucât reflectă excesul sau deficitul secretor de glucocorticoizi. Catabolizarea hormonilor sexoizi în 17-cetosteroizi a fost deja menționată. Reprezentând 2/3 din conținutul în 17-cetosteroizi al urinei, determinarea lor oferă indicații asupra activității secretorii a glandelor suprarenale.

Cele două categorii principale de hormoni corticosuprarenali având proprietăți și funcții diferite, efectele și reglarea secreției lor vor fi prezentate separat.

13.2.1.2. Hormonii glucocorticoizi

Efectele hormonilor glucocorticoizi pot fi împărțite în primare și secundare. Din prima categorie fac parte acțiunile asupra marilor metabolisme.

Cortizolul, ca principal hormon glucocorticoid, afectează în principal metabolismul hidrocarbonat, crescând conținutul în glucoză al sângelui prin mecanismul stimulării procesului de gluconeogeneză.

Stimularea gluconeogenezei hepatice de către hormonii glucocorticoizi se realizează pe două căi. Mai întâi, complexul hormon-receptor activează transcripția ADN din nucleul celulelor hepatice și formarea de ARN-mesager care, la rândul său, realizează translația mesajului la ribozomi în vederea intensificării sintezei de protein enzime necesare conversiei aminoacizilor în glucoză. În al doilea rând, cortizolul și ceilalți glucocorticoizi determină mobilizarea aminoacizilor din țesuturile extrahepatice și mai ales din mușchi.

Accelerarea degradării proteinelor tisulare și creșterea conținutului în aminoacizi al plasmei sunt dublate de inhibarea sintezei proteice și de intensificarea reacțiilor de gluconeogeneză hepatică. Ca rezultat, crește conținutul în glucoză al plasmei și în glicogen al ficatului. Dintre enzimele care participă la conversia aminoacizilor în glucoză și glicogen, activată de glucocorticoizi, fac parte alanin transaminaza, tirozin transaminaza, triptofan pirolaza serică și treonin dehidraza, piruvat carboxilaza, fosfoenolpiruvat carboxilaza, aldolaza, glicogen sintetaza etc. Paralel cu activarea gluconeogenezei, cortizolul inhibă efectele stimulatoare ale insulinei asupra captării glucozei de către țesutul adipos și cel muscular. Un efect de inhibare a consumului de glucoză a fost dovedit la nivel celular, ca urmare a deprimării reacției de oxidare a NADH necesar glicolizei.

Din acțiunea conjugată a glucocorticoizilor de intensificare a gluconeogenezei hepatice și de reducere a utilizării celulare a glucozei rezultă creșterea concentrației acesteia în sânge, realizând așa-zisul diabet adrenal. Spre deosebire de diabetul pancreatic, acesta prezintă o sensibilitate moderată la insulină. Concomitent cu efectele asupra metabolismului glucidic, hormonii glucocorticoizi influențează substanțial metabolismul proteic. Ei reduc conținutul în proteine al tuturor organelor, cu excepția ficatului. Acest efect se datorează catabolismului celular crescut și inhibării sintezei proteice extrahepatice.

Modificarea crescută a aminoacizilor din proteinele tisulare, dublată de deprimarea transportului și utilizării lor la procesele de refacere a stocului celular proteic, duce la creșterea aminoacizilor din sânge și la conversia acestora în glucoză la nivel hepatic, cu ajutorul enzimelor implicate în gluconeogeneză.

De o manieră asemănătoare, glucocorticoizii afectează metabolismul lipidic. Cortizolul, de exemplu, intensifică lipoliza și potențează efectele altor factori lipolitici, cum este cazul catecolaminelor circulante, favorizând mobilizarea acizilor grași din țesutul adipos. Totodată, cortizolul crește oxidarea celulară a acizilor grași în scop energetic, realizând o reducere importantă a consumului de glucoză. Datorită consumului exagerat de lipide, cortizolul exercită efecte cetogenice, mai ales în condițiile deficitului de insulină. La rândul său, glicerolul eliberat din țesutul adipos este folosit ca substrat în gluconeogeneză.

Efectele lipolitice ale cortizolului pot fi contracarate de cele lipogenetice, ca urmare a stimulării apetitului și ingestiei crescute de alimente. Obezitatea rezultată se particularizează prin depunerea grăsimii în regiunea toracică și a capului.

Datorită efectelor metabolice menționate, hormonii glucocorticoizi afectează structura și funcțiile multor țesuturi și organe. Dintre acestea fac parte musculatura scheletică, vasele, țesutul conjunctiv, sistemul imunitar, sistemul vascular, sistemul nervos etc.

La nivelul mușchilor, cortizolul exercită o acțiune dublă. Deficitul sau absența sa deprimă contractilitatea, lucrul mecanic și rezistența la efort. Excesul de cortizol crescând, catabolizarea proteinelor din mușchi provoacă reducerea masei musculare și astenie, însoțite de inhibarea sintezei de colagen și țesut osos. Totodată, cortizolul reduce absorbția de calciu din intestin și crește eliminarea urinară a acestuia, diminuând calcemia, mineralizarea și rezistența osoasă. La rândul său, sistemul vascular este sensibilizat la acțiunea constrictoare a catecolaminelor. Prin acest mecanism, dublat de scăderea permeabilității capilare, cortizolul participă la menținerea volumului și presiunii sanguine. Numărul hematiilor crește, iar migrarea leucocitară la locul agresiunilor tisulare scade sub influența glucocorticoizilor. În plus, ei stabilizează lizozomii, reducând eliberarea de enzime proteolitice și hialuronidază. În modul acesta, cortizolul previne apariția sau împiedică extinderea reacției inflamatoare. În plus, acesta cauzează rapida rezoluție a inflamației și accelerează vindecarea. Efectele antiinflamatoare se manifestă și în cazul reacțiilor aler-

gice, deşi nu influenţează reacţia antigen-anticorp. Combătând răspunsul inflamator din timpul reacţiilor alergice, cortizolul previne şocul sau moartea în anafilaxie. Dozele mari scad eozinofilele şi limfocitele din sânge şi totodată produc atrofia timusului şi a ţesutului limfoid din întregul organism. Ca urmare, lansarea în circulaţie a celulelor T şi anticorpilor este deprimată, iar apărarea imunitară prăbuşită. Prin acest mecanism se poate ajunge la infecţii fulminante, adeseori letale. Suprimarea reacţiilor de apărare imunitară de către glucocorticoizi şi-a găsit însă utilitatea în prevenirea rejetului imunologic al organelor transplantate.

Printr-un mecanism insuficient cunoscut, cortizolul modulează activitatea senzorială şi emoţională a creierului. Acest efect se realizează prin intermediul unor receptori specifici, prezenţi mai ales în sistemul limbic. El participă la fenomenele de activare cortico-subcorticală din timpul diverselor forme de stres. După cum se ştie, o gamă variată de stimuli nespecifici cresc debitul secretor al corticosuprarenalelor, începând cu traumele de orice fel, infecţiile, variaţiile de temperatură sau imobilizarea forţată şi sfârşind cu efortul fizic şi intervenţiile chirurgicale. Secreţia predominantă de cortizol determină, în aceste situaţii, mobilizarea aminoacizilor şi grăsimilor labile din celule, în vederea utilizării lor atât ca substrat energetic, cât şi la sinteza unor cantităţi de glucoză şi alte substanţe utile refacerii celulare şi menţinerii vieţii.

Reglarea secreţiei de glucocorticoizi. Concentraţia plasmatică a hormonilor glucocorticoizi se menţine în limite constante printr-un mecanism de autoreglare şi control asigurat aproape integral de ACTH adenohipofizar. Acesta creşte cu 10—15% producţia de androgeni suprarenali şi, într-o măsură mult mai mică, pe aceea de hormoni mineralocorticoizi.

Din structura polipeptidică a ACTH, primii 24 de aminoacizi deţin întreaga activitate stimulatoare a secreţiei de hormoni glucocorticoizi. La rândul său, ACTH hipofizar este sub controlul umoral al CRF hipotalamic. El este un polipeptid format din 41 de aminoacizi, secretat de zona hipofizotropă hipotalamică, respectiv de eminenţa mediană, în sistemul port hipofizar şi transportat pe cale sanguină în hipofiza anterioară, în vederea stimulării secreţiei de ACTH. În absenţa CRF, hipofiza anterioară secretă doar mici cantităţi de ACTH, eliberate sub influenţa vasopresinei retrohipofizare. Ajuns pe calea circulaţiei generale la nivelul teritoriului glandular suprarenal, ACTH activează adenilat ciclaza membranară, inducând formarea rapidă de cAMP. Acesta activează enzimele implicate în sinteza hormonilor suprarenali şi îndeosebi desmolaza necesară conversiei iniţiale a colesterolului în pregnenolon. Activând prima treaptă a biosintezei hormonilor corticosuprarenali, ACTH este astfel necesar pentru toate cele trei categorii de sinteze hormonale. Stimularea de lungă durată a cortexului adrenal de către ACTH determină hipertrofia şi proliferarea celulelor secretoare din zonele fasciculată şi reticulată. În felul acesta, ACTH stimulează atât creşterea ţesutului glandular corticosuprarenal, cât şi secreţiile hormonale ale acestuia.

Diferitele forme de stres fizic, chimic, biologic sau mental provoacă creşterea rapidă (în câteva minute) a secreţiei de ACTH şi cortizol, ca

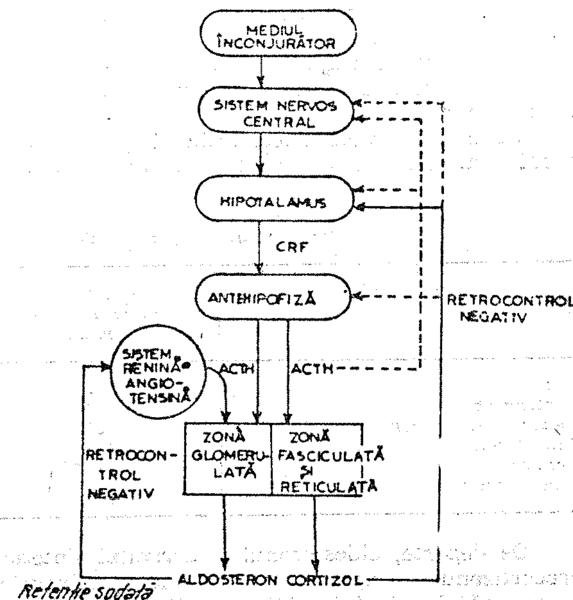


Fig. 408. Autoreglarea secreţiei corticosuprarenale.

urmare a stimulării axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Hipersecreţia indusă de diverşi factori stresanţi dispare după distrugerea prin electrocoagulare a eminenţei mediane. Prin acţiunile metabolice multiple, cortizolul circulant exercită efecte *feed-back* negative directe atât asupra hipotalamusului, pentru a inhiba formarea de CRF, cât şi asupra hipofizei anterioare, în vederea frânării secreţiei de ACTH (fig. 408). În afara *feed-back*-ului lung realizat de cortizol asupra complexului hipotalamo-hipofizar, există şi un *feed-back* scurt între ACTH şi CRF. Prin astfel de relaţii de *feed-back* negativ sau pozitiv se asigură autoreglarea concentraţiei cortizolului plasmatic. Ori de câte ori concentraţia acestuia este prea mare, *feed-back*-ul reduce automat secreţia de ACTH şi cortizol. Când cortizolul din plasmă este scăzut, lipsa *feed-back*-ului negativ permite creşterea acestuia şi revenirea la normal.

13.2.1.3. **Hormonii mineralocorticoizi**

Principala acţiune a hormonilor mineralocorticoizi se exercită asupra metabolismului hidroelectrolitic. Lipsa acestora determină creşterea potasiului şi scăderea sodiului plasmatic, însoţite de reducerea volumului sanguin şi a lichidelor extracelulare, producătoare de şoc şi exitus. Moartea survine între câteva zile şi două săptămâni, dacă nu se practică terapia de substituţie cu NaCl sau hormoni mineralocorticoizi. Fiind indis-

pensabili funcțiilor vitale, mineralocorticoizii sunt considerați „protectori ai vieții" *(life saving)*.

Aldosteronul asigură cel puțin 95% din acțiunile mineralocorticoizilor. Efecte mult mai slabe produc corticosteronul, dezoxicorticosteronul și chiar cortizolul.

Potențialul mineralocorticoid și glucocorticoid al principalilor hormoni corticoizi este prezentat în tabelul XXXVI.

TABELUL XXXVI

Potențialul comparativ al corticoizilor

Hormoni	*Activitate mineralocorticoidă*	*Activitate glucocorticoidă*
Cortizol	1	1
Corticosteron	2	0,2
Dezoxicorticosteron	20	0,01
Aldosteron	400	0,1
Cortizon	0,7	0,7
Fluorocortizon	400	10

De departe, aldosteronul și derivatul sintetic al cortizonului — fluorocortizonul — apar ca cei mai activi mineralocorticoizi. Acțiunea lor se exercită la nivelul tubilor uriniferi și constă în intensificarea absorbției de sodiu, dublată de excreția potasiului prin celulele epiteliului tubular distal și colector. Favorizând resorbția sodiului, aldosteronul intervine pentru ca acesta să fie conservat în lichidele extracelulare, în timp ce potasiul este excretat în urină. Creșterea concentrației sale în plasmă se însoțește de reducerea considerabilă a eliminărilor minime ale sodiului, dublată de pierderi mari de potasiu. Din contră, lipsa aldosteronului duce la eliminări urinare de până la 20 g de sodiu/zi, ceea ce corespunde la 1/5 din cantitatea totală a organismului. Concomitent cu intensificarea resorbției tubulare a ionilor de sodiu, aldosteronul determină reabsorbția unei cantități echivalente de apă. Aceasta „urmează" ionii de sodiu, datorită hidrofiliei lor și gradientului osmotic creat între tubii uriniferi și lichidele peritubulare. După o perioadă de activitate resorbtivă maximă, de 3—4 zile, apare fenomenul „de scăpare" a aldosteronului, caracterizat prin pierderea de sodiu și apă pe cale urinară. Acesta se datorește creșterii presiunii arteriale ca urmare a hipervolemiei rezultate din activarea resorbției tubulare de sodiu și apă. Hipertensiunea arterială este, de altfel, una din consecințele frecvente ale hipersecreției de aldosteron. Pe de altă parte, pierderea excesivă de potasiu prin urină determinată de aldosteron produce hipokaliemie, alterarea proprietăților electrice ale nervilor și mușchilor și astenie musculară. La rândul său, insuficiența secreției de aldosteron se soldează cu creșterea potasiului plasmatic și cu consecințe cardiotoxice de diferite grade (aritmie, hipotonie, stop cardiac). Paralel cu reținerea sodiului și eliminarea potasiului,

aldosteronul activează secreția tubulară de hidrogen-ioni în schimbul ionilor de sodiu, predispunând la alcaloză. Efecte similare se produc la nivelul glandelor sudorale, salivare și intestinale, în vederea resorbției și conservării clorurii de sodiu în lichidele extracelulare.

Mecanismul celular de acțiune al mineralocorticoizilor este următorul: fiind solubil în lipide, aldosteronul difuzează ușor prin membrana celulară în citoplasma celulelor epiteliale tubulare renale, salivare, intestinale etc., pentru a se combina cu un receptor proteic în vederea deplasării spre nucleu. La nivel nuclear, aldosteronul acționează asupra ADN, activând formarea de ARN-mesager și protein enzime citoplasmatice de tipul ATPazei. Aceasta catalizează transferul de energie de la ATP citoplasmatic la mecanismul de transport membranar, asigurând intensificarea resorbției de sodiu, pe de o parte, și eliminării de potasiu și ioni de hidrogen, pe de altă parte.

Efectul activator atinge nivelul maxim după câteva ore, întrucât necesită un timp de formare a substanțelor intracelulare implicate în transportul activ al sodiului și potasiului.

Reglarea secreției de aldosteron. Principala funcție a mineralocorticoizilor fiind asigurarea volumului lichidelor extracelulare prin conservarea sodiului în organism, secreția acestora este controlată și autoreglată de semnalele produse la nivel renal de modificarea echilibrului electrolitic și volumului sanguin circulant. Aldosteronul, ca principal mineralocorticoid, este reglat de concentrațiile sodiului și potasiului din plasmă și celelalte lichide extracelulare, precum și de sistemul renină-angiotensină. Depleția sodată de diferite cauze (alimentară, renală, sudorală etc.), reducând lichidele extracelulare și volumul sanguin, determină scăderea presiunii și fluxului arterial renal, urmate de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Atât deficitul de sodiu, cât și excesul de potasiu plasmatic stimulează zona glomerulată secretoare de aldosteron în vederea restabilirii echilibrului electrolitic cu ajutorul acestuia.

În timp ce hiponatremia stimulează secreția de aldosteron, hipernatremia o inhibă (fig. 409).

Fenomene inverse de *feed-back* pozitiv și negativ au loc în cazul variațiilor ionului de potasiu din plasmă. Hiperkaliemia activează eliberarea aldosteronului pentru ca, prin efectele sale kaliuretice, să îndepărteze surplusul de potasiu din sânge, iar hipokaliemia inhibă secreția de aldosteron pentru a reduce eliminările urinare ale potasiului.

Pe de altă parte, ischemia renală intensifică secreția de renină de la nivelul arteriolei aferente preglomerulare și formarea de angiotensină stimulatoare, la rândul său, a secreției de aldosteron (fig. 410). Efecte contrare de inhibare a secreției de aldosteron produc excesul de sodiu din plasmă și hipervolemia, ca urmare a deprimării sistemului renină-angiotensină.

Prin același mecanism indirect al renineliberării crescute, ortostatismul, hemoragiile sau diureza acută realizează creșterea secreției de aldosteron. Fenomenele de predominanță simpatică activează, de asemenea,

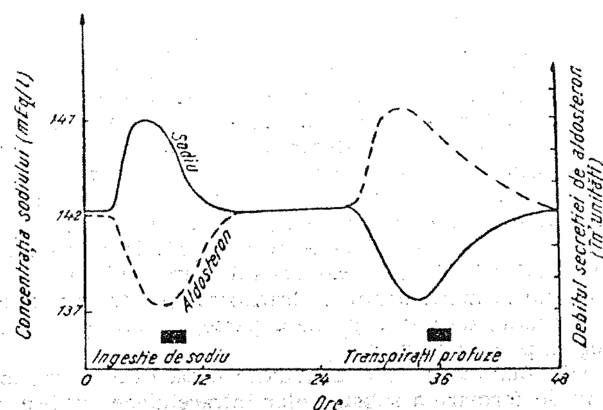


Fig. 409. Influența natriemiei asupra secreției de aldosteron.

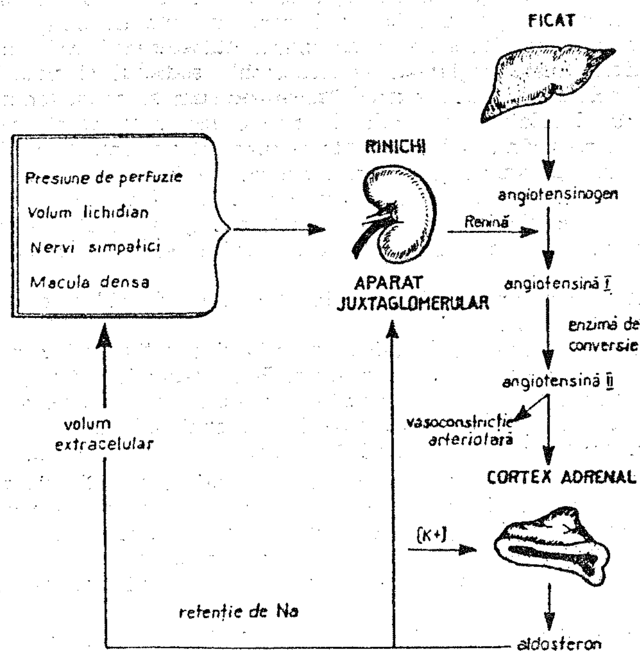


Fig. 410. Factorii de autoreglare a secreției de aldosteron.

secreția de renină prin intermediul receptorilor beta-adrenergici și formarea de angiotensină aldosteronoeliberatoare. Blocantele beta-adrenergice deprimă nu numai secreția de renină, ci și pe cea de aldosteron. Un efect permisiv asupra secreției de aldosteron exercită și ACTH hipofizar. Prezența sa în cantități mici este indispensabilă inițierii biosintezei acestuia și creșterii eficienței factorilor reglatori menționați. În absența ACTH se produce o atrofie parțială a zonei glomerulate și totală a zonelor fasciculată și reticulată. Participarea posibilă a adrenoglomerulotrofinei de origine diencefalică sau epifizară la reglarea secreției de aldosteron, presupusă de Farel (1959), nu a fost confirmată. După unii autori citați de Guyton (1986), beta-lipotrofina hipofizară ar stimula secreția de aldosteron.

13.2.1.4. Hormonii sexoizi

Efectele acestor hormoni de origine suprarenală sunt mai evidente în cursul vieții fetale. Dehidroepiandrosteronul, mai ales, contribuie la dezvoltarea organelor sexuale masculine în timpul vieții intrauterine și al copilăriei. După pubertate, atât androstendionul, cât și dehidroepiandrosteronul se transformă în testosteron, potențând efectele masculinizante ale hormonilor testiculari. La femeie, hormonii androgeni asigură dezvoltarea și menținerea pilozității pubiene și axilare tot timpul vieții. Secreția de estrogeni la bărbat este neînsemnată în condiții normale. De altfel, ambele categorii de hormoni sexoizi sunt implicate mai mult în disfuncțiile corticosuprarenale de tipul sindromului adrenogenital, decât în reglările normale, fiziologice.

13.2.2. HORMONII MEDULOSUPRARENALI

Glanda medulosuprarenală, ca parte componentă atât a sistemului endocrin, cât și a sistemului nervos simpatico-adrenergic, deține un loc aparte în reglările neuro-endocrine. Celulele conținătoare de granule cromafine ale țesutului glandular medulosuprarenal posedă capacitatea de a sintetiza și elibera în sângele circulant trei neurohormoni: adrenalină, noradrenalină și dopamină, denumiți generic catecolamine, datorită nucleului catecolic (nucleu fenolic dihidroxilat) comun al acestora. Dintre cele trei catecolamine circulante, noradrenalina este secretată în mod predominant de terminațiile neuronale simpatice, dopamina are origine mixtă atât nervoasă, cât și glandulară, iar adrenalina este de proveniență exclusiv medulosuprarenală. Țesutul cromafin medular este singurul teritoriu simpatic care conține enzima metilantă a noradrenalinei, indispensabilă formării de adrenalină. Aproximativ 80% din conținutul granulelor cromafine este reprezentat de adrenalină și 15—20% de către noradrenalină. În afara acestora, glandele medulosuprarenale conțin ATP și alte nucleotide, peptide opioide de tipul met-enkefalinei și leu-enkefalinei, serotonină și alte substanțe biologic active.

13.2.2.1. Biosinteza, acțiunile și metabolizarea hormonilor medulosuprarenali

Biosinteza catecolaminelor medulosuprarenale se realizează în trepte succesive din aminoacidul tirozină cu ajutorul unor enzime specifice. Etapele biosintezei propuse de Blaschko (1939) și confirmate ulterior de numeroși autori sunt următoarele (fig. 411).

Prima reacție catalizată de enzima tirozin hidroxilaza asigură conversia tirozinei în dihidroxifenilalanină (DOPA) și are caracter limitant asupra producției de catecolamine. Ea necesită oxigen, o tetrahidropteridină și NADPH, noradrenalina inhibând-o prin *feed-back* negativ. Alfa-metiltirozina blochează de asemenea activitatea tirozin hidroxilazei, reducând sinteza de catecolamine cu 60—80%.

A doua treaptă este reprezentată de transformarea DOPA în dopamină cu ajutorul unei decarboxilaze citoplasmatice nespecifice, care utilizează piridoxal fosfatul drept cofactor.

Sub influența DOPA decarboxilazei se realizează transformarea DOPA în dopamină, care este preluată apoi de granulele cromafine în vederea formării de noradrenalină. Această a treia etapă necesită participarea dopamin beta-hidroxilazei în prezența unei molecule de oxigen și a unui donator de hidrogen. În aproximativ 15—20% din granule, reacțiile de biosinteză se opresc aici. În 80—85% din granule are loc difuziunea noradrenalinei în citoplasmă pentru a se realiza metilarea aces-

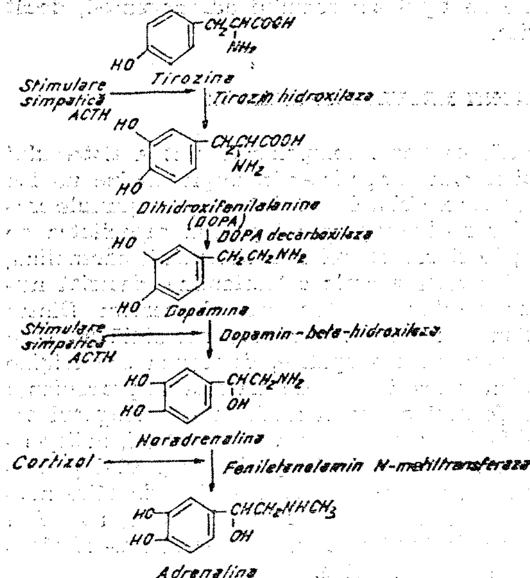


Fig. 411. Biosinteza catecolaminelor și factorii care o activează.

teia de către feniletanolamin N-metiltransferază, folosind S-adenozilmetionina ca donator de metil. Adrenalina este captată apoi de granulele cromafine, unde rămâne stocată până la eliberare, ca principal hormon medulosuprarenal. Captarea și depunerea dopaminei, noradrenalinei și adrenalinei în granulele cromafine este un proces activ care necesită ATP, ioni de magneziu și o proteină specifică, denumită cromogranină. Complexul rezultat conține patru molecule de catecolamine pentru fiecare moleculă de ATP. Conținutul predominant adrenalinic al medulosuprarenalei atinge la om valoarea medie de 1 250 µg/g țesut proaspăt (Maas și Landis, 1971). Cu ajutorul precursorilor marcați, s-a stabilit că sinteza adrenalinei este de 1,3 µg/min/g de țesut glandular medulosuprarenal.

Sinteza și stocarea adrenalinei și noradrenalinei în cele două tipuri de granule cromafine este reglată de mai mulți factori. Stimularea inervației simpatice, de exemplu, crescând eliberarea de catecolamine medulosuprarenale, activează tirozin hidroxilaza, ca urmare a îndepărtării *feed-back*-ului negativ exercitat asupra sa de către noradrenalină. Pe de altă parte, cortizolul, activând N-metiltransferaza, intensifică selectiv sinteza adrenalinei (vezi fig. 411).

La rândul său, ACTH potențează atât direct tirozin hidroxilaza și dopamin beta-hidroxilaza, cât și indirect, prin intermediul cortizolului, biosinteza catecolaminelor suprarenale în condiții de stres. Unele medicamente, cum sunt reserpina sau guanetidina, din contră, golesc depozitele de catecolamine din granule, împiedicând refacerea și stocarea acestora, cu consecințe funcționale deprimante asupra tonusului simpatico-adrenergic.

Eliberarea hormonilor catecolaminici se realizează prin exocitoză, sub influența influxului nervos simpatic, cu participarea acetilcolinei ca mediator chimic și a ionilor de calciu ca factor de cuplare a excitației cu secreția. Calciul poate fi înlocuit cu stronțiul sau bariul, dar nu și de către magneziu, care exercită un puternic efect inhibitor asupra eliberării de catecolamine. Eliberarea zilnică bazală a adrenalinei este de 150 µg. Concomitent cu exocitoza acesteia, în timpul stimulării nervoase simpatice se eliberează din granulele secretoare și enzima dopamin beta-hidroxilaza. O mare parte din catecolaminele eliberate, și îndeosebi dopamina, sunt sulfoconjugate în plasmă, reprezentând forma de transport și degradare a acestora fără activitate biologică.

Concentrația plasmatică bazală a adrenalinei libere este de 25—50 pg/ml. Ea prezintă mari variații normale și patologice. Simpla trecere de la clino- la ortostatism determină creșterea adrenalinei cu 30—50%. În timpul efortului fizic intens, creșterea poate atinge 400—500%. Hipoglicemia, de asemenea, crește eliberarea adrenalinei proporțional cu intensitatea acesteia, ajungând, în cazul unei scăderi modeste a glucozei din sânge (60 mg/dl), la valoarea de 250 pg/ml. La rândul său, adrenalina exogenă, în concentrații fiziologice de 150—200 pg/ml, provoacă hiperglicemie și reacții cardio-vasculare presoare.

Concentrația noradrenalinei din plasmă variază între 70 și 400 pg/ml. Deși este cu mult mai mare decât a adrenalinei, efectele sale metabolice

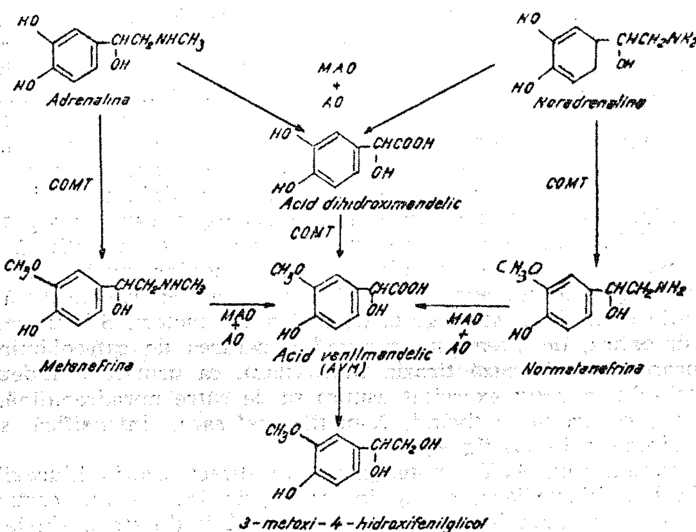


Fig. 412. Căile de metabolizare ale adrenalinei și noradrenalinei.

se produc la doze superioare celor fiziologice. Hipoglicemia, de exemplu, modifică puțin conținutul în noradrenalină al plasmei, iar aceasta nu crește conținutul în glucoză al sângelui decât la doze foarte mari. De aici rezultă că adevăratul hormon medulosuprarenal este adrenalina. Având timp de înjumătățire scurt, doar de 2—3 minute, atât adrenalina, cât și noradrenalina dispar rapid din plasmă.

Metabolizarea catecolaminelor se efectuează fie prin oximetilare și formare de metanefrină și normetanefrină sub influența enzimei catecol oximetiltransferaza (COMT), fie prin dezaminare oxidativă cu ajutorul monoaminoxidazei (MAO) și al aldehid oxidazei (AO), urmate de oximetilare de către COMT și transformare în acid vanilmandelic (AVM) (fig. 412).

În cazul dopaminei, produsul de degradare finală este acidul homovanilic. În timp ce AVM urinar reflectă cantitatea totală de adrenalină și noradrenalină tisulară, metanefrina și normetanefrina oferă indicații numai asupra fracției circulante a acestora.

O a treia cale de inactivare este reprezentată de recaptarea ca atare, fără degradare, a catecolaminelor, în granulele de depozit ale țesutului cromafin. Rinichiul excretă sub formă liberă doar 3—5% din cele trei catecolamine. În urina umană normală din 24 de ore se găsesc 3—4 mg AVM, 100—200 μg metanefrină, 150—300 μg normetanefrină, 20—40 μg noradrenalină și 2,5—10 μg adrenalină. Dozarea spectrofluorimetrică a acestora sau a catecolaminelor plasmatice evidențiază gradul de partici-

pare a sistemului simpatico-adrenergic la producerea diverselor reacții neuro-endocrine normale și patologice.

Efectele biologice ale adrenalinei și noradrenalinei eliberate în sângele circulant de către glandele medulosuprarenale și neuronii simpatici depind de afinitatea acestora față de receptorii membranari adrenergici de la nivelul țesuturilor și sunt asigurate de prezența și densitatea celor două tipuri de receptori adrenergici (alfa și beta), cu subtipurile respective (alfa$_1$ și alfa$_2$, beta$_1$ și beta$_2$).

Funcțiile celor patru subtipuri de receptori adrenergici sunt diferențiate atât din punct de vedere al localizării acestora, cât și al acțiunilor fizio-farmacologice exercitate de adrenalină și noradrenalină.

În general, receptorii alfa$_1$-adrenergici se găsesc la nivelul vaselor pielii, mucoaselor intestinului, rinichiului, plămânului și creierului, precum și la nivelul uterului, irisului, hepatocitelor și celulelor pancreatice. Stimularea lor provoacă contracția musculaturii netede vasculare, uterine, pupilare și pilomotorii. Pe plan metabolic, ei produc hiperglicemie, ca urmare a activării glicogenolizei hepatice și inhibării secreției de insulină.

Receptorii alfa$_2$-adrenergici au sediul presinaptic și excitarea acestora provoacă, printre altele, inhibarea eliberării presinaptice și relaxarea musculaturii netede vasculare și intestinale.

La rândul lor, receptorii beta$_1$-adrenergici predomină la nivelul fibrelor miocardice, adipocitelor și celulelor hepatice, producând prin stimulare creșterea contractilității și frecvenței cardiace, lipoliză și glicogenoliză dublată de gluconeogeneză.

În sfârșit, receptorii beta$_2$-adrenergici se găsesc din abundență atât la nivelul vaselor coronare, cerebrale, al mușchilor striați, bronhiilor, intestinului și miometrului, cât și în pancreas, tiroidă, paratiroide și aparatul juxtaglomerular renal, cu rol vasodilatator și miorelaxant, în primul caz, și stimulator al secrețiilor de glucagon, tiroxină, parathormon și renină, în cel de al doilea.

Principalele acțiuni ale adrenalinei și noradrenalinei mediate de receptorii adrenergici sunt menționate în tabelul XXXVII.

În timp ce noradrenalina acționează cu predominanță asupra alfa-receptorilor adrenergici, adrenalina își exercită efectele asupra ambelor tipuri de receptori. Din interacțiunea catecolaminelor cu receptorii alfa-adrenergici rezultă scăderea cAMP, dublată de creșterea probabilă a cGMP.

Fenomene inverse se produc prin activarea beta-receptorilor adrenergici, reprezentate de creșterea cAMP, ca mesager intracelular. Prin intermediul receptorilor beta$_1$-adrenergici, de exemplu, adrenalina produce creșterea glucozei din sânge, ca urmare a activării glicogenolizei hepatice de către fosforilaza stimulată de cAMP.

Concomitent, adrenalina intensifică secreția de glucagon și o inhibă pe cea de insulină. Pe de altă parte, adrenalina activează lipaza din țesutul adipos în vederea eliberării acizilor grași liberi și beta-oxidării lor în mușchi și ficat pentru a-i folosi ca substrat energetic.

TABELUL XXXVII

Efecte mediate de receptori adrenergici

Receptor (raportul eficienței adrenalină/noradrenalină)	*Țesut*	*Localizare predominantă*	*Efect*
alfa$_1$ (N > A)	Musculatură netedă	Vase sanguine mari Vase subcutanate Vase mezenterice Vase renale Vase hepatice Vene Uter Miometru Iris Capsulă splenică	
	Endocrin	Insule pancreatice	
	Hepatic	Hepatocit	
alfa$_2$ (N = A)	Neuroni și celule cromafine	Presinaptic	Inhibitor; relaxare intestin
beta$_1$ (A = N)	Miocard	Fibră miocardică	Inotrop + Cronotrop + Batmotrop + Dromotrop +
	Țesut adipos	Adipocit	Lipoliză
	Țesut hepatic	Celulă hepatică	Glicogenoliză cu hiperglicemie
	Musculatură netedă	Intestin	Relaxare
beta$_2$ (A > N)	Musculatură netedă	Vasele mușchilor striați Vase coronare Vase cerebrale	Vasodilatație
		Bronhii	Bronhodilatație
		Intestin	Relaxare
		Miometru	Relaxare
	Endocrin	Glucagon	Secreție
		Renină Parathormon Tiroxină Calcitonină Gastrină Melatonină.	

Paralel cu efectele hiperglicemiante și cetogene, adrenalina crește metabolismul bazal de peste 10 ori mai mult decât noradrenalina. Efectele sale metabolice de tip ergotrop sunt potențate de reacțiile cardio-vasculare adecvate deplasării substanțelor rezultate spre țesuturile bene-

ficiare. Sub influența catecolaminelor circulante, debitul cardiac și presiunea sistolică cresc, deplasând cantități mai mari de substanțe nutritive la organele solicitate. Tipic este cazul efortului fizic, în care descărcarea hormonală medulosuprarenală provoacă atât intensificarea depolimerizării glicogenului muscular și reutilizării lactatului rezultat din glicoliza anaerobă, cât și mobilizarea acizilor grași liberi ca material energetic de rezervă.

În afara reacțiilor metabolice și cardio-vasculare de adaptare la diversele solicitări, catecolaminele medulosuprarenale produc manifestări psiho-comportamentale de frică—fugă sau furie—luptă pe cale nervoasă centrală.

Un loc important în producerea efectelor biologice ale hormonilor catecolaminici revine și receptorilor dopaminergici. Aceștia sunt, de asemenea, de două feluri: excitatori (DA$_1$) și inhibitori (DA$_2$). Primii (DA$_1$) fiind situați postsinaptic în cord și coronare, rinichi, vasele cerebrale și căile genito-urinare, activarea lor produce natriureză, vasodilatație și creșterea contractilității miocardice. Receptorii dopaminergici inhibitori (DA$_2$) sunt localizați presinaptic pe terminațiile periferice și centrale ale neuronilor adrenergici. Prin intermediul lor se realizează la nivel central modularea excitabilității căilor extrapiramidale și inhibiția secreției de prolactină de către PIF (dopamină).

În afara stimulării receptorilor dopaminergici propriu-ziși, dopamina în doze mici activează și receptorii beta$_1$-adrenergici de la nivelul fibrelor miocardice, determinând efecte inotrop, cronotrop și batmotrop pozitive. Acestea apar însă evidente în timpul stresului, când atât medulosuprarenala, cât și nervii adrenergici devin temporar dopaminergici, ca urmare a activării mai mult a tirozin hidroxilazei decât a dopamin beta-hidroxilazei. În general, descărcările prelungite de catecolamine produc scăderea numărului de receptori adrenergici, iar simpatectomia chimică sau chirurgicală crește numărul și sensibilitatea receptorilor la catecolaminele circulante.

Reglarea secreției medulosuprarenalei se realizează pe cale predominant nervoasă, cu participarea centrilor adrenalinosecretori intranevraxiali. Aceștia se găsesc larg distribuiți de-a lungul întregului ax cerebro-spinal, de la măduva cervico-dorsală, până la nivelul hipotalamusului posterior. Excitarea directă sau reflexă a centrilor noradrenalinosecretori provoacă o puternică descărcare de catecolamine suprarenale, cu condiția ca nervii splanhnici să fie intacți. Secționarea acestora scade brutal secreția de catecolamine, până la 1/100 din debitul secretor bazal, realizând o adevărată secreție paralitică, iar distrugerea măduvei cervico-dorsale produce șocul spinal.

Neuronii preganglionari spinali ai splanhnicului fiind sub dependența structurilor nervoase simpatice din bulb și hipotalamus, excitarea lor directă sau reflexă intensifică secreția de catecolamine simpatico-adrenale. Eliberarea predominantă de adrenalină asigură, împreună cu descărcările hormonale hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale, reacțiile de apărare și rezistență la numeroasele suprasolicitări stresante normale

şi patologice ale organismului. Făcând parte integrantă din reacţiile neuro-endocrino-metabolice adaptative la variaţiile mediului extern sau intern, secreţia de hormoni catecolaminici este stimulată atât prin relaţii intercentrale directe, de către stările de incordare neuro-psihică, anxietate, emoţii sau durere, cât şi neuro-reflex, de către anoxie, hemoragii, traumatisme, hipoglicemie, expunere la frig, efort fizic şi alte solicitări stresante. Descărcările hormonale medulosuprarenale însoţesc creşterea tonusului vegetativ simpatic, potenţând şi prelungind în timp efectele activării nervoase simpatico-adrenergice. La producerea reacţiilor adrenergice integrate participă şi factorii umorali activatori ai secreţiei de catecolamine, cum sunt acetilcolina, ionii de potasiu, histamina, bioxidul de carbon şi catabolitii acizi în general. La rândul lor, catecolaminele circulante provoacă — prin intermediul zonelor reflexogene sino-carotidiană şi endocardo-aortică — reacţii cardio-vasculare şi metabolice compensatoare de tip depresor, în vederea restabilirii tonusului simpatico-adrenergic bazal. La autoreglarea neuro-reflexă se adaugă reglarea locală atât a biosintezei catecolaminelor hormonale, cât şi a sensibilităţii receptorilor adrenergici, anterior menţionate. În felul acesta, controlul funcţiei medulosuprarenale se realizează la două niveluri: al secreţiei de catecolamine şi al receptorilor simpatico-adrenergici tisulari.

13.3. GONADELE

Gonadele sunt glande mixte cu structură şi funcţii diferite la bărbat şi femeie, indispensabile dezvoltării organelor genitale, gametogenezei şi reproducerii.

Reprezentate de testicule la bărbat şi de ovare la femeie, gonadele îndeplinesc, ca şi pancreasul, o dublă funcţiune:

— exocrină, de formare a spermatozoizilor la bărbat şi a ovocitelor la femeie;

— endocrină, de sinteză şi secreţie a hormonilor androgeni, estrogeni şi progestativi sau gestageni.

Sexul, deşi are determinare genetică, dezvoltarea caracterelor sexuale primare (gonade şi organe genitale externe) şi secundare (conformaţie somatică, pilozitate, glande mamare, comportament psihic etc.) depind de secreţia internă a gonadelor. Acestea prezintă particularităţi morfofuncţionale specifice celor două sexe.

13.3.1. GONADELE FEMININE

Ovarele, ca gonade feminine, sunt sediul atât al proceselor de formare şi expulzare periodică a celulelor sexuale feminine, cât şi al secreţiei de hormoni estrogeni şi progestativi, cu acţiuni diferenţiate asupra organelor genitale externe.

Funcţia exocrină a ovarelor este reprezentată de procesele de ovogeneză şi ovulaţie, influenţate de hormonii gonadotropi hipofizari.

Ovogeneza, ca proces de formare şi maturare a gameţilor feminini, începe încă din perioada fetală şi se termină la menopauză. La pubertate, numărul foliculilor primordiali este de 300 000—400 000. Dintre aceştia, doar 350—400 se maturează, participând la procesul de ovulaţie. Restul foliculilor degenerează, devenind atrezici. Maturarea se realizează prin trecerea de la stadiul de folicul primordial, constituit dintr-un ovocit situat excentric şi înconjurat de un singur strat de celule granulare (foliculare), la stadiul de foliculi primari şi secundari. Aceştia din urmă sunt foliculi cavitari sau antrali, în care ovocitul, cu diametrul de 100—150 μm, este înconjurat de mai multe straturi de celule foliculare (granuloase şi tecale), prevăzute cu proprietăţi secretoare de lichid folicular. Sub influenţa FSH hipofizar, unul din foliculii secundari de la suprafaţa ovarului se maturează periodic după menstră, transformându-se în folicul de Graaf, sau terţiar. Acesta este deplin constituit între zilele a 10-a şi a 14-a de la începutul ciclului menstrual. El apare ca o veziculă destinsă de lichidul folicular din cavitatea antrală, în care ovulul matur atinge 200 μm în diametru, prezentând un nucleu veziculos situat excentric.

Datorită presiunii intrafoliculare crescânde se produce dehiscenţa foliculului vezicular, urmată de eliminarea ovulului în cavitatea peritoneală. Acest proces complex de rupere şi eliminare a ovulului, denumit *ovulaţie*, se realizează sub influenţa predominantă a LH hipofizar în ziua a 14-a la femeia cu ciclul sexual normal de 28 de zile. Spre deosebire de FSH, care asigură maturarea foliculară, LH este necesar atât finalizării procesului de creştere foliculară, cât şi ovulaţiei şi formării ulterioare a corpului galben.

La maturarea şi expulzia lunară a unui singur ovul, determinată de efectul sinergic al FSH şi LH, contribuie şi hormonii estrogeni eliberaţi de foliculul mai dezvoltat, ca factori locali de stimulare atât a proliferării celulelor granulare, cât şi a numărului de receptori pentru FSH, în vederea creşterii sensibilităţii acestora la gonadostimulina respectivă.

Concomitent cu dezvoltarea foliculului supus maturării, se produc involuţia şi atrezia foliculilor din jur, cu participarea unui factor inhibitor al maturării foliculare (OMI) de natură peptidică, rezultat din acţiunea enzimelor proteolitice eliberate de celulele granuloase ale foliculului dominant.

După expulzare, ovulul este atras şi dirijat spre trompa uterină în vederea eventualei fertilizări. În acest timp continuă diviziunea meiotică, determinând perfectarea ovulului haploid cu 23 de cromozomi şi apariţia corpilor polari. Elementele reziduale ale foliculului rupt formează — sub influenţa LH hipofizar — o nouă structură endocrină, corpul galben. Acesta va contribui prin hormonii progestativi eliberaţi la optimizarea condiţiilor de implantare, menţinerea şi dezvoltarea zigotului în cavitatea uterină până la formarea placentei, în cazul când a avut loc fertilizarea. Dacă nu s-a produs fertilizarea, corpul galben începe să regreseze după 12 zile de la ovulaţie, prezentând fenomene de luteoliză şi necroză progresivă, ce duc la formarea unei cicatrice avasculare denumite

corpus albicans. Involuţia corpului galben, fiind însoţită de reducerea brutală a secreţiei sale hormonale, va determina în următoarele 48 de ore vasospasmul stratului vascular al endometrului şi necroza acestuia. Prezentând numeroase zone hemoragice, endometrul necrozat se va descuama şi elimina împreună cu mici cantităţi de sânge (50—100 ml) în zilele care urmează, sub forma fluxului menstrual. Acesta este incoagulabil, din cauza prezenţei unei fibrinolizine eliberate de la nivelul endometrului necrotic. În 3—5 zile de la începutul menstruaţiei, pierderea de sânge încetează odată cu reepitelizarea endometrului, permiţând reluarea ciclului utero-ovarian. Conţinutul bogat în leucocite al fluxului menstrual creşte rezistenţa la infecţie a uterului denudat în timpul menstruaţiei.

Funcţia endocrină a ovarelor constă în secreţia a două feluri de hormoni sexuali feminini — *hormonii estrogeni*, produşi de celulele foliculare, şi *hormonii progestativi*, eliberaţi de corpul galben. În timp ce hormonii estrogeni sunt secretaţi la femeia negravidă de celulele interstiţiale (tecale) ale foliculului dominant în plină maturare, hormonii progestativi sunt produşi de secreţie ai celulelor luteale din corpul galben.

Din punct de vedere chimic, hormonii ovarieni aparţin hormonilor cu structură sterolică, având la bază nucleul ciclopentanoperhidrofenantrenic. Ei sunt sintetizaţi, ca şi hormonii corticosteroizi, din colesterolul preluat din sânge sau sintetizat din acetil coenzima A, trecând prin etapele intermediare de pregnenolon, progesteron şi testosteron (fig. 413).

În cazul estrogenilor, secreţia este asigurată aproape exclusiv de ovare, în afara graviditătii, şi în mod predominant de către placentă, în timpul sarcinii. Principalul hormon estrogen este *beta-estradiolul*. Din aceeaşi categorie face parte *estrona*, rezultată din transformarea testosteronului la nivel tisular, şi *estriolul*, ca produs de degradare hepatică a celor doi hormoni estrogeni. Proprietăţile estrogenice ale beta-estradiolului sunt de 12 ori mai puternice decât ale estronei şi de 80 de ori mai intense decât ale estriolului. Pentru acest motiv, beta-estradiolul este considerat hormonul estrogenic major, deşi nici estrona nu este de neglijat.

Dintre hormonii progestativi sau gestageni, cel mai important este *progesteronul*. La femeia negravidă, acesta este secretat în cantităţi mari numai în cea de a doua parte a ciclului ovarian de către corpul galben. La gravide, progesteronul este secretat şi de placentă, mai ales din luna a 4-a de sarcină. Mici cantităţi de 17-hidroxiprogesteron sunt eliberate concomitent cu progesteronul, atât în afara, cât şi în timpul sarcinii.

Transportul estrogenilor şi progesteronului în sânge se realizează sub formă legată cu albuminele şi în mai mică măsură cu globulinele din plasmă. Legătura cu proteinele plasmatice este însă slabă, permiţând eliberarea rapidă a hormonilor spre ţesuturi, în 5—20 de minute. Ficatul conjugă o mare parte din estrogeni, transformându-i în glucuronizi şi sulfaţi, pentru a fi apoi excretaţi prin bilă şi urină. Restul de estrogeni activi (estradiol şi estronă) este convertit de ficat în estriol inactiv. În insuficienţa hepatică, activitatea estrogenilor apare crescută datorită inactivării lor deficitare.

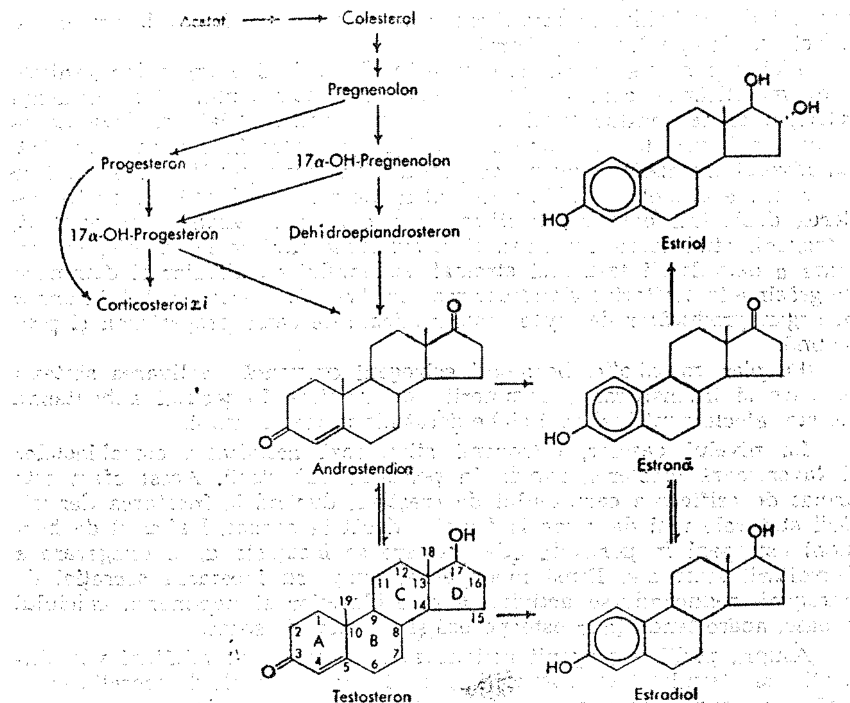


Fig. 413. Biosinteza hormonilor gonadali.

Soarta progesteronului circulant depinde, de asemenea, de capacitatea de inactivare a ficatului. Principalul produs de degradare a progesteronului este pregnandiolul. În afara acestuia, alţi derivaţi inactivi sunt formaţi la nivel hepatic în minutele următoare lansării progesteronului în circulaţie. Pregnandiolul urinar, reprezentând aproximativ 10% din progesteronul circulant, dozarea acestuia oferă indicaţii asupra secreţiei ovariene de progesteron.

Acţiunile şi funcţiile hormonilor ovarieni sunt multiple şi specifice estrogenilor şi progesteronului. Ele privesc atât caracterele sexuale primare, cât şi caracteristicile secundare ale sexului.

În cazul estrogenilor, funcţia principală a acestora este de a stimula creşterea şi proliferarea celulară la nivelul organelor sexuale şi al altor ţesuturi implicate în reproducere. Efectele asupra uterului şi organelor genitale externe sunt neînsemnate în timpul copilăriei. Odată cu pubertatea, secreţia de hormoni estrogeni, crescând sub influenţa gonadotrofinelor hipofizare de peste 20 de ori, stimulează dezvoltarea uterului, trompelor, vaginului şi labiilor. În plus, estrogenii transformă epiteliul

vaginal din cuboidal în stratificat, care este mai rezistent la traume și infecții decât epiteliul prepuberal.

Mai importante decât creșterea în dimensiuni a organelor genitale sunt modificările care au loc la nivelul endometrului. Sub influența estrogenilor se produc proliferarea stromei endometriale și dezvoltarea glandelor implicate în nutriția ovulului implantat în mucoasa uterină. La nivelul trompelor uterine se produc fenomene proliferative similare celor din endometru, dublate de intensificarea motilității cililor în vederea deplasării ovulului fertilizat spre cavitatea uterină. Concomitent, estrogenii stimulează creșterea și dezvoltarea sânilor la femeie, ca urmare a dezvoltării țesutului stromal, sistemului canalicular și depunerii de grăsime în teritoriul glandular mamar. Transformarea țesutului mamar în organ producător de lapte este realizată de către progesteron și prolactină.

Pe plan metabolic, hormonii estrogeni provoacă activarea sintezei proteice și intensificarea depunerii de grăsime în țesutul subcutanat. Aceste efecte sunt însă mai slabe decât ale testosteronului.

La nivelul oaselor, estrogenii stimulează activitatea osteoblastelor și favorizează creșterea rapidă în perioada pubertății. Acest efect este urmat de osificarea cartilajului de creștere, ducând la încetarea dezvoltării staturale mai devreme la femeie decât la bărbat. Deficitul de hormoni estrogeni în perioada de creștere se însoțește de o exagerare a dezvoltării staturale. După menopauză, odată cu încetarea secreției de estrogeni, reducându-se activitatea osteoblastelor și depunerea calciului în oase, apare tendința la osteoporoză și la fracturi osoase.

Asupra pielii, estrogenii acționează în sensul îmbunătățirii vascularizației și a supleței sale. Apariția acneei ține mai mult de secreția crescută a androgenilor adrenali, decât de estrogenii ovarieni. Asemănarea lor chimică cu hormonii corticosteroizi le conferă proprietăți slabe mineralocorticoide, de reținere a sodiului și apei la nivelul tubilor renali. La nivel celular, hormonii estrogeni se combină cu un receptor citoplasmatic care îi transportă la nucleu. În nucleu, estrogenii acționează asupra ADN cromozomial, determinând procesul de transcripție și formare a ARN care, difuzat în citoplasmă, va intensifica sinteza de proteine până la alterarea funcției celulare.

Progesteronul își exercită efectele biologice mai ales la nivelul endometrului uterin, determinând modificări ale secreției în cea de a doua jumătate a ciclului sexual feminin, în vederea nidării ovulului fertilizat. La acestea se adaugă scăderea frecvenței contracțiilor uterine pentru a preveni expulzia ovulului implantat. În același sens este influențată mucoasa trompelor uterine, pentru a asigura nutriția ovulului în timpul deplasării sale spre uter. La nivelul sânilor, progesteronul pregătește glanda mamară pentru secreția lactată. El provoacă proliferarea celulelor alveolare și dezvoltarea lobulilor și acinilor glandulari, asupra cărora va acționa apoi prolactina, ca hormon stimulant al secreției lactate.

Contrar estrogenilor, progesteronul exercită efecte catabolice asupra proteinelor tisulare și creșterea secreției de sodiu și apă. Dacă, în timpul ciclului sexual normal, efectele catabolice nu sunt seminificative, ele contribuie la mobilizarea proteinelor în timpul sarcinii, pentru a folosi creșterii fetusului. La rândul lor, efectele natriuretice și diuretice au la bază competiția dintre progesteron și aldosteron de la nivelul epiteliului tubular renal pentru un receptor comun. Combinarea acestuia cu progesteronul împiedică activarea resorbției tubulare de sodiu și apă de către aldosteron. În afara efectelor periferice, progesteronul crește excitabilitatea centrilor cardio-respiratori și termoreglatori. Prin acest mecanism se produc activarea respirației, accelerarea pulsului și creșterea temperaturii matinale cu 0,3—0,5°C în faza luteală a ciclului utero-ovarian lunar.

13.3.1.1. Ciclul ovarian endometrial și menstruația

Datorită efectelor diferite ale hormonilor estrogeni și progestativi asupra sferei genitale, variațiile periodice ale activității secretorii ovariene produc o serie de modificări specifice la nivelul mucoasei uterine. Acestea constituie ciclul endometrial ce urmează celui ovarian cu durata medie de 28 de zile. Spre deosebire de ciclul ovarian, care este dominat de gonadotrofinele hipofizare, cel uterin (endometrial) este sub controlul hormonilor ovarieni. Variațiile concentrațiilor plasmatice ale gonadotrofinelor (FSH, LH) și hormonilor ovarieni din timpul ciclului sexual normal sunt ilustrate în figura 414.

Ciclul endometrial poate fi împărțit din punct de vedere fiziologic în trei faze secvențiale: foliculară, ovulatorie și luteală.

Faza foliculară, sau proliferativă, este faza inițială a ciclului utero-ovarian lunar, cu durata medie de 14 zile, în care mucoasa uterină proliferează sub influența estrogenilor, secretați în cantități crescânde de către foliculul de Graaf în curs de maturare. În această fază se realizează refacerea endometrului descuamat și eliminat în timpul fluxului menstrual, pe seama proliferării celulelor stromale și epiteliale. Dacă în prima jumătate a fazei foliculare este crescută numai secreția de FSH, urmată de creșterea progresivă a secreției de estrogeni, în cea de a doua jumătate predomină creșterea acestora, urmată de scăderea FSH și descărcarea preovulatorie a LH.

Faza ovulatorie, cu durată de 1—2 zile, culminează cu spargerea foliculului maturat și eliminarea ovulului sub influența LH hipofizar. Creșterea concentrației plasmatice a acestuia de

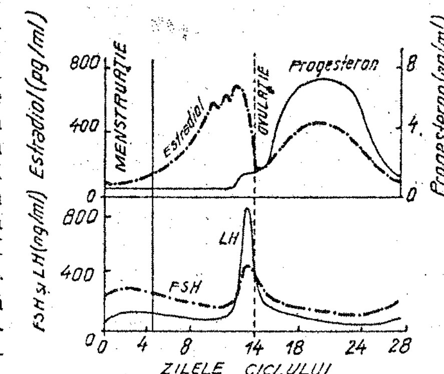


Fig. 414. Variațiile hormonilor gonadali din timpul ciclului ovarian la femeie.

6—10 ori cu aproximativ două zile înaintea ovulației, urmată de scăderea estrogenilor (faza preovulatorie), constituie condiția obligatorie a ruperii și expulziei ovulului spre cavitatea uterină.

Faza luteală are o durată constantă de 13—14 zile și sfârșește cu eliminarea ovulului odată cu mucoasa uterină descuamată, ca urmare a degradării sale în lipsa hormonilor ovarieni. Fluxul menstrual, apărut la sfârșitul fazei luteale și începutul fazei proliferative, are la bază modificări ciclice ale activității secretorii exocrine și endocrine ovariene generate de gonadotrofinele hipofizare cu răsunet corespunzător uterin. Variațiile în plus sau în minus ale ciclului sexual lunar se datoresc, în majoritatea cazurilor, capacității variabile de refacere a endometrului din timpul fazei proliferative (estrogene) a ciclului.

13.3.1.2. Reglarea secreției ovariene

Funcția secretorie ovariană depinde de interacțiunea dintre neurohormonii hipofizotropi hipotalamici, gonadotrofinele adenohipofizare și hormonii steroizi ovarieni. Hipotalamusul este sediul proceselor de control integrat al secreției ciclice de hormoni eliberatori ai gonadotrofinelor hipofizare (FSH și LH). Deși s-a emis ipoteza existenței a doi factori eliberatori hipotalamici pentru fiecare din cele două gonadotrofine, majoritatea autorilor admit că hormonul eliberator de LH (LHRH, *luteinizing hormone releasing hormone)* asigură eliberarea succesivă a ambelor gonadotrofine hipofizare. LHRH (gonadoliberina) sau GnRH *(gonadotrophin releasing hormone)* este un decapeptid, secretat de regiunea medio-bazală a hipotalamusului sub influența unui centru din aria preoptică, ce cauzează variațiile ciclice ale secreției ovariene, și a altuia din hipotalamusul posterior, implicat în modificările eliberării de gonadotrofine produse de factorii psihici. Pe plan funcțional, s-a descris un centru tonic în regiunea hipotalamică ventro-mediană și un centru ciclic în nucleii: preoptic, suprachiasmatic și arcuat. Ambii centri sunt dependenți de aria hipotalamică posterioară. La rândul său, centrul ciclic primește impulsuri senzoriale vizuale, auditive, olfactive și tactile de la analizatorii respectivi. Alte structuri nervoase centrale sunt, de asemenea, interesate în modularea secreției de LHRH. Din această categorie fac parte nucleul amigdalian, implicat în comportamentul sexual, și fasciculul arcuat, cu rol în vorbire, a căror stimulare determină eliberare masivă de LHRH în sângele portal hipofizar.

Sinteza și eliberarea pulsatilă de LHRH este reglată atât prin *feed-back* scurt de LH hipofizar, cât și prin *feed-back* lung de către hormonii ovarieni cu participarea acetilcolinei, noradrenalinei, dopaminei, serotoninei și GABA ca mediatori chimici. Estradiolul și progesteronul modulează eliberarea ciclică a gonadotrofinelor hipofizare prin efectele bifazice produse de *feed-back*-ul negativ și cel pozitiv exercitate la nivelul gonadostatului hipotalamic și hipofizei anterioare (fig. 415). La controlul secreției hipotalamo-hipofizare de către hormonii ovarieni participă și inhibina, compusă din două subunități peptidice (A și B), legate printr-o

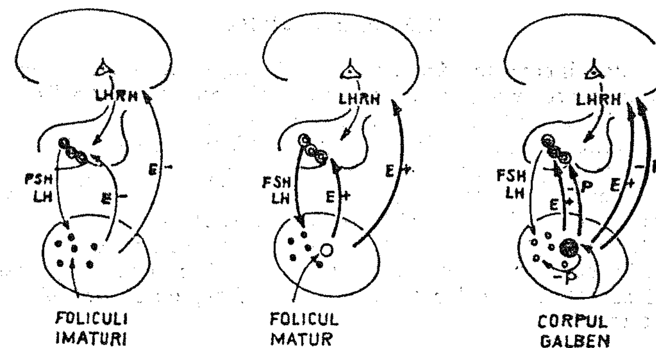


Fig. 415. Autoreglarea gonadotrofinelor hipofizare de către hormonii ovarieni. E−, inhibiție estrogenică. E+, activare estrogenică. P−, inhibiție progesteronică.

punte disulfidică, secretată de corpul galben. Aceasta contribuie la inhibarea secreției de LH și FSH la sfârșitul fazei luteale a ciclului ovarian lunar.

Efectul inhibitor maxim este realizat însă de estradiol. Administrarea acestuia suprimă secreția tonică și ciclică de FSH, în timp ce ovariectomia o crește. În afara *feed-back*-ului negativ exercitat de estrogeni asupra secreției de FSH la sfârșitul fazei proliferative a ciclului ovarian lunar, estradiolul este responsabil de *feed-back*-ul pozitiv produs asupra secreției predominante de LH din perioada preovulatorie a foliculului maturat, ca urmare a modificărilor de reactivitate ale complexului hipotalamo-hipofizar și comutării efectelor LHRH pe receptorii celulelor hipofizare secretoare de LH. Descărcarea maximă de LH și, în mai mică măsură, de FSH din perioada preovulatorie asigură ovulația și dezvoltarea corpului galben secretor de progesteron. Secreția crescândă a acestuia devenind maximă în zilele a 8-a — a 9-a ale fazei luteinice contribuie, împreună cu inhibina, la suprimarea *feed-back*-ului pozitiv estrogenic, urmată de deprimarea secreției hipotalamo-hipofizare și de involuție utero-ovariană premenstruală. Totodată, progesteronul inhibă prin acțiunea directă dezvoltarea foliculară.

Eliberarea hipotalamusului și hipofizei anterioare de sub controlul inhibitor al progesteronului și estrogenilor spre sfârșitul ciclului sexual feminin permite FSH, chiar din prima zi a menstruației, să crească de 2—3 ori, pentru a iniția dezvoltarea și maturarea unui nou folicul dominant. Așadar, nu numai activitatea secretorie a ovarelor este reglată de complexul hipotalamo-hipofizar, ci și secreția ciclică de LHRH hipotalamic și gonadotrofine hipofizare se află sub controlul permanent al secreției hormonale ovariene de la pubertate până la menopauză. În timp ce scăderea secreției de FSH are loc sub influența creșterii concentrației estrogenilor din plasmă, cea a LH se realizează cu participarea predominantă a progesteronului.

13.3.1.3. Pubertatea

Pubertatea începe la vârsta de 11—15 ani, odată cu intrarea în stare de activitate secretorie a ovarelor sub influenţa gonadotrofinelor hipofizare. Dacă în timpul vieţii fetale ovarele erau active datorită gonadotrofinei corionice secretate de placentă, după naştere ele devin inactive până în perioada prepuberală (8—10 ani). Creşterea progresivă a secreţiei de gonadotrofine hipofizare (FSH şi LH) duce la instalarea vieţii sexuale, respectiv a pubertăţii, şi la apariţia menstruaţiei (menarha). Acestea se datoresc maturării structurilor nervoase centrale, cum ar fi sistemul limbic, care controlează activitatea tonică şi ciclică a centrilor hipotalamici secretori ai celor două gonadotrofine, cu răsunetul corespunzător utero-ovarian.

13.3.1.4. Menopauza

Menopauza corespunde încetării activităţii secretorii a ovarelor la vârsta de 45—50 de ani, când s-a epuizat stocul de foliculi primordiali, capabili de maturare sub influenţa FSH hipofizar. Pe măsură ce numărul foliculilor primordiali scade, ciclul ovarian devine neregulat, iar secreţia insuficientă de estrogeni şi progesteron nu mai poate inhiba eliberarea succesivă de FSH şi LH hipofizari, necesară activităţii secretorii ciclice a ovarelor. În lipsa hormonilor ovarieni, complexul hipotalamo-hipofizar continuă să secrete mari cantităţi de gonadotrofine, fără răspuns uterin generator de flux menstrual. În aproximativ 15% din cazuri, lipsa estrogenilor provoacă bufeuri de căldură, dispnee, oboseală, anxietate şi chiar dereglări psihice trecătoare.

13.3.2. GONADELE MASCULINE

Testiculele, ca şi ovarele, posedă o dublă funcţie secretorie: exocrină şi endocrină.

13.3.2.1. Funcţia exocrină a testiculelor

Funcţia exocrină constă în capacitatea testiculelor de a produce spermatozoizi (gameţi masculi) sub influenţa hormonilor gonadotropi hipofizari.

Spermatogeneza apare la vârsta de 12—13 ani în tubii seminiferi şi continuă în tot restul vieţii, parcurgând două principale etape. În prima etapă au loc procese de proliferare şi înmulţire prin diviziune mitotică a celulelor epiteliale germinale, denumite spermatogonii.

Etapa a doua, de creştere şi maturare a acestora, este dominată de diviziunea meiotică, formatoare de cromozomi nepereche. Spermatogoniile dispuse în 2—3 straturi de-a lungul marginii externe a epiteliului tubular se transformă după mai multe diviziuni în spermatocite primare şi secundare. Din spermatocite rezultă, printr-o nouă diviziune mitotică, spermatidele. Prin pierderea unei părţi a citoplasmei, reorganizarea cromatinei nucleare şi alungirea restului celular al spermatidelor, rezultă în săptămânile următoare spermatozoizii, constituiţi din cap şi coadă. Capul este format de nucleul condensat al celulei, acoperit de o membrană plasmatică fină, prevăzută în cele 2/3 anterioare cu o formaţiune capsulară, denumită *acrozom*. Acesta conţine enzime proteolitice similare celor din lizozomi, inclusiv hialuronidază, în vederea digerării filamentelor de proteoglicani ai membranei ovulare şi a fertilizării ovulului. Coada spermatozoidului este formată dintr-un filament axial, constituit din 11 microtubuli, denumit axonemă, o membrană fină de acoperire a acesteia şi din mitocondrii dispuse în segmentul proximal al cozii. Mişcarea flagelară a cozii este asigurată de energia rezultată din scindarea ATP mitocondrial, de către ATPaza filamentară. Întregul proces de formare şi maturare a spermatozoizilor durează 70—75 de zile. Un rol important în spermatogeneză revine celulelor Sertoli. Acestea sunt celule mari, dispuse printre elementele constitutive ale epiteliului germinal de la membrana bazală până în lumenul tubilor seminiferi, cu rol nutritiv şi secretor al lichidului spermatic cu pH alcalin (7,5—8,2). Totodată, celulele Sertoli contribuie la transformarea spermatidelor în spermatozoizi şi la eliberarea unor factori hormonali reglatori ai spermatogenezei, cum sunt estradiolul, inhibina şi factorul inhibitor müllerian.

După formarea în tubii seminiferi, spermatozoizii sunt supuşi unui proces de migrare spre epididim, canalul deferent şi veziculele seminale. La nivelul epididimului, spermatozoizii se maturează, devenind capabili de motilitate şi fertilizare. Mobilitatea spermatozoizilor maturi variază între 1—4 mm pe minut. Veziculele seminale nu sunt loc de depozitare a spermei, ci organe secretoare de prostaglandine, fructoză şi fibrinogen. În timpul procesului de emisiune a spermei, veziculele seminale secretă un material mucoid bogat în substanţe nutritive şi prostaglandine în canalul ejaculator. În timp ce substanţele nutritive (fructoză, acid ascorbic, fosfaţi, calciu etc.) asigură supravieţuirea spermatozoizilor până în momentul fertilizării ovulului, prostaglandinele favorizează fertilizarea, făcând mai receptiv mucusul cervical la spermă şi intensificând contracţiile peristaltice inverse ale uterului şi trompelor în vederea deplasării spermei spre ovare.

La rândul său, lichidul prostatic contribuie prin pH-ul alcalin la neutralizarea pH-ului acid al secreţiei vaginale şi la creşterea motilităţii şi fertilităţii spermatozoizilor. Acesta este bogat în citraţi şi fosfaţi de calciu, precum şi în fosfatază acidă, a cărei concentraţie creşte în cancerul de prostată. Sperma finală este un lichid vâscos, de culoare alb-gălbuie, cu reacţie slab alcalină şi miros caracteristic, ce conţine aproximativ 100 000 de spermatozoizi pe ml. Limita de fertilizare variază în jurul a 20 000 de spermatozoizi pe ml.

Reglarea hormonală a spermatogenezei. Transformarea în trepte a celulelor germinale primordiale ale tubilor seminiferi în spermatozoizi maturi se realizează cu ajutorul mai multor factori hormonali. Printre aceştia figurează FSH, LH şi hormonul de creştere, ca produşi de se-

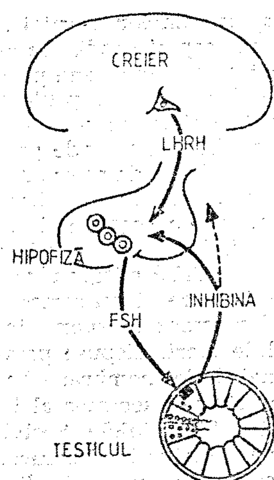


Fig. 416. Reglarea hipofizară a spermatogenezei.

creţie adenohipofizari, precum şi testosteronul şi estrogenii, ca hormoni gonadali.

FSH hipofizar intervine mai ales în etapa finală de transformare a spermatidelor în spermatozoizi (spermiaţie), cu participarea obligatorie a celulelor Sertoli. În lipsa sa, procesul de spermiaţie nu are loc. Pe de altă parte, LH stimulează celulele Leydig secretoare de testosteron. Acesta este indispensabil atât diviziunii mitotice, formatoare de spermatocite, cât şi diviziunii meiotice, de conversie a spermatocitului primar în spermatocit secundar.

Hormonul de creştere stimulează procesele metabolice bazale ale testiculelor, iniţiind diviziunea mitotică a spermatogoniilor şi transformarea lor în spermatocite. În sfârşit, estrogenii secretaţi de celulele Sertoli stimulate de FSH participă, alături de testosteron, la maturarea spermatozoizilor. La rândul său, spermatogeneza inhibă secreţia de FSH hipofizar prin intermediul inhibinei eliberate de celulele Sertoli.

Inhibina este o glicoproteină cu greutate moleculară între 10 000 şi 30 000 de daltoni, izolată din culturi de celule Sertoli şi prevăzută cu proprietatea de a inhiba secreţia de FSH prin relaţii de *feed-back* negativ. În timp ce FSH stimulează celulele Sertoli pentru a asigura nutriţia şi dezvoltarea spermatozoizilor, inhibina eliberată de celulele Sertoli inhibă secreţia de FSH (fig. 416). Astfel se menţine ritmul constant al spermatogenezei necesar funcţiei normale de reproducere la bărbat.

13.3.2.2. Funcţia endocrină a testiculelor

Această funcţie constă în secreţia hormonilor androgeni de către celulele Leydig situate în interstiţiul dintre tubii seminiferi. Acestea constituie aproximativ 20% din masa testiculară. Rolul endocrin a fost cercetat cu ajutorul ablaţiilor şi grefelor testiculare sau al tratamentului de substituţie cu preparate hormonale. Consecinţele ablaţiei diferă, în funcţie de vârstă. Înainte de pubertate, castrarea opreşte dezvoltarea organelor sexuale şi împiedică apariţia caracterelor secundare şi a instinctului sexual. La adult, efectele castrării sunt mai puţin evidente, limitându-se la involuţia organelor sexuale şi reducerea virilităţii. Administrarea de extracte totale sau hormoni androgeni îndepărtează consecinţele funcţionale şi metabolice ale ablaţiei ori insuficienţei testiculare produse atât înainte de pubertate, cât şi la adult.

Hormonii sexuali masculini (androgeni) sunt *testosteronul, dihidrotestosteronul* şi *androstendionul*. Toţi sunt compuşi steroizi sintetizaţi din colesterol sau din acetil coenzima A de către celulele Leydig testi-

culare şi în mai mică măsură de celulele producătoare de androgeni ale zonei reticulate corticosuprarenale. Secreţia zilnică de testosteron (7 mg/zi la adult) predomină de departe asupra celorlalţi doi hormoni testiculari şi, de aceea, acesta este considerat principalul hormon androgen, deşi o mică parte este convertit la nivel tisular cu ajutorul 5-alfa steroid reductazei în derivatul său mai activ, dihidrotestosteronul. Datorită acestui fapt, testosteronul a fost considerat drept prohormon al dihidrotestosteronului. Concentraţia plasmatică a hormonilor testiculari este de 200—300 ng/dl până la pubertate şi 600—700 ng/dl la adult (testosteron = 590 ng/dl).

După lansarea în circulaţie, testosteronul se găseşte sub formă legată de o albumină sau globulină plasmatică timp de 15—30 de minute. O parte din testosteronul circulant este fixat în ţesuturi şi transformat în dihidrotestosteron sau 5 alfa-androstandiol, iar restul este degradat în produşi inactivi la nivel hepatic, în vederea eliminării sub formă conjugată pe cale intestinală sau urinară.

Funcţiile testosteronului sunt intim legate de dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare la bărbat. În cursul vieţii fetale şi în săptămânile următoare naşterii, secreţia de testosteron este stimulată de gonadotrofina corionică de origine placentară. Ulterior, secreţia de testosteron încetează, până la declanşarea pubertăţii sub influenţa gonadotrofinelor hipofizare. După 50 de ani, ea scade rapid, ajungând la 20% din valoarea maximă la vârsta de 80 de ani.

În timpul dezvoltării fetale, testosteronul favorizează creşterea organelor genitale specifice sexului şi coborârea testiculelor în scrot în ultimele două luni de gestaţie. În cazul în care coborârea nu a avut loc înainte de naştere, administrarea de testosteron sau de gonadotrofină hipofizară stimulatoare a secreţiei celulelor Leydig o va realiza în zilele sau săptămânile care urmează.

La pubertate, secreţia de testosteron stimulează dezvoltarea atât a organelor genitale până la vârsta de 20 de ani, cât şi a caracterelor sexuale secundare (pilozitate pubiană, toracică şi facială, îngroşarea vocii şi pielii, dezvoltarea musculaturii scheletice etc.). Proprietăţile stimulante cutanate, soldându-se cu hipersecreţia glandelor sebacee, determină adeseori acnee la adolescenţi.

Efectele biologice ale hormonilor testiculari pot fi clasificate după locul sau modul lor de acţiune în androgenice şi anabolice.

La rândul lor, efectele androgenice sunt parţial definite în cazul testosteronului şi dihidrotestosteronului atât în perioada fetală, cât şi în timpul creşterii pubertare. Astfel, în timp ce testosteronul stimulează în perioada fetală dezvoltarea diferenţiată a epididimului, vaselor deferente şi veziculelor seminale, dihidrotestosteronul asigură formarea penisului, uretrei peniene, scrotului şi prostatei. În timpul creşterii pubertare, testosteronul stimulează mai ales spermatogeneza şi dezvoltarea penisului, veziculelor seminale, laringelui şi musculaturii scheletice, iar dihidrotestosteronul acţionează cu predominanţă asupra prostatei, scrotului, pilozităţii, glandelor sebacee şi secreţiei prostatice. Pe plan comportamental,

testosteronul stimulează potenţa şi libidoul. La adult, efectele androgenice ale celor doi hormoni testiculari sunt intricate şi întregite de chelie, îngroşarea pielii şi anumite particularităţi ale efectelor anabolice. Acestea îşi pun de altfel amprenta pe toate acţiunile fizio-farmacologice ale hormonilor testiculari.

Efectele anabolice asigură creşterea, maturizarea şi virilizarea pubertară în general, ca urmare a activării sintezei proteice şi metabolismului fosfo-calcic la nivelul diverselor ţesuturi şi organe (musculatură scheletică, matrice osoasă, măduvă hematopoietică, ţesut nervos etc.) şi mai ales al celor implicate în funcţia de reproducere. Ajunşi la nivel celular, hormonii testiculari se fixează pe un receptor citoplasmatic comun, care îi deplasează în nucleu pentru a acţiona asupra ADN cromozomial, stimulând ARN-polimeraza şi formarea de ARN ca principal loc de sinteză a proteinelor. Printr-un astfel de mecanism de intensificare a sintezei proteice se realizează creşterea masei musculare în timpul pubertăţii şi efectele anabolizante clasice ale hormonilor testiculari la adult şi vârstnici. Îmbunătăţind vigoarea şi forţa musculară, testosteronul poate fi folosit la vârstnici ca „hormon de întinerire". Asupra oaselor, hormonii testiculari exercită în perioada pubertară efecte de intensificare a osteosintezei şi creşterii în lungime, ca urmare a formării crescute de matrice osoasă şi depunerii sărurilor de calciu. Paralel cu îngroşarea oaselor, în perioada postpubertară se produce osificarea cartilajului de creştere şi încetarea dezvoltării staturale. La adult, testosteronul provoacă retenţie de azot, sodiu şi apă prin mecanismul activării proceselor de resorbţie tubulară. Cantităţile mari de testosteron produc creşterea metabolismului bazal şi a numărului de hematii circulante cu 10—20%. La nivel hepatic este inhibată sinteza de globuline de legare şi transport al cortizolului şi hormonilor tiroidieni.

Reglarea secreţiei de hormoni testiculari. Funcţia sexuală la bărbat este, ca şi la femeie, sub controlul permanent al gonadotrofinelor hipofizare, cu acţiune distinctă asupra secreţiei exocrine şi endocrine a testiculelor. Spre deosebire de spermatogeneză, care depinde de activitatea reglatoare a FSH, secreţia endocrină a testiculelor este sub influenţa stimulatoare a LH hipofizar. Acesta se mai numeşte şi ICSH *(interstitial cell stimulating hormone)*, întrucât stimulează celulele interstiţiale descrise de Leydig. Pentru a sublinia rolul LH, identic din punct de vedere chimic cu ICSH în reglarea secreţiei hormonale testiculare, s-a descris axul hipofiză-celulă Leydig. Acesta funcţionează după principiul conexiunii inverse, realizând relaţii de *feed-back* negativ şi pozitiv, cu participarea hormonilor testiculari, pe de o parte, şi a factorului hipotalamic eliberator de gonadotrofine hipofizare, pe de altă parte. Hipotalamusul reprezintă calea comună finală prin care toate excitaţiile exteroceptive, interoceptive şi intercentrale influenţează activitatea complexului hipotalamo-hipofizo-gonadal atât la femeie, cât şi la bărbat. De aici, rolul pozitiv sau negativ al diverşilor stimuli neuro-reflecşi şi psiho-emoţionali asupra fertilităţii. Deşi hipofiza secretă două gonadotrofine, hipotalamusul asigură eliberarea pulsatilă a acestora cu ajutorul unui singur neurohormon, denumit impropriu LHRH *(luteinizing hormone releasing hormone)* sau gonadoliberină. Sub influenţa acestuia este stimulată secreţia de LH (ICSH), care, la rândul său, provoacă hiperplazia celulelor Leydig din testicul şi producţia crescută de hormoni testiculari de la pubertate până la bătrâneţe. Secreţia de testosteron, ca principal hormon androgen, este direct proporţională cu cantitatea de LH lansată în circulaţie. Prolactina potenţează efectul stimulant al LH hipofizar asupra producerii şi secreţiei de testosteron. În timpul gestaţiei, placenta secretă mari cantităţi de gonadotrofină corionică cu structură aproape identică cu a LH şi cu acţiune stimulatoare asupra celulelor Leydig ale fetusului, în vederea producerii de testosteron necesar dezvoltării organelor sexuale masculine.

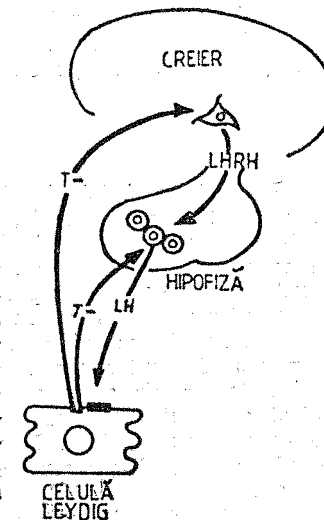


Fig. 417. Autoreglarea gonadotrofinelor hipofizare de către hormonii ovarieni. T-, inhibiţie testosteronică.

Excesul de testosteron circulant inhibă secreţia de LH atât direct, cât şi indirect, prin intermediul LHRH hipotalamic. Astfel, testosteronul îşi limitează propria-i secreţie prin relaţiile sale de *feed-back* cu complexul hipotalamo-hipofizar (fig. 417). Când concentraţia testosteronului circulant este scăzută, lipsa inhibiţiei hipotalamice duce la revenirea secreţiei normale a acestuia. Prin intermediul releului umoral hipotalamic se realizează nu numai autoreglarea secreţiei exocrine şi endocrine testiculare, ci şi apariţia şi instalarea pubertăţii.

Pubertatea apare odată cu activitatea secretorie a hipotalamusului de LHRH. După ce, în perioada copilăriei, hipotalamusul nu a secretat factori eliberatori de gonadotrofine hipofizare, acesta începe să producă şi să elibereze LHRH la vârsta pubertăţii. Secreţia de LHRH nu apare când conexiunile interneuronale dintre hipotalamus şi formaţiunile nervoase înconjurătoare nu sunt intacte. Deşi mecanismul intim al declanşării pubertăţii nu este deplin lămurit, se pare că este vorba de un proces de maturare a releelor neuronale dintre hipotalamusul secretor al LHRH şi nucleii amigdalieni din lobul temporal. Unitatea funcţională existentă între hipotalamus, hipofiză şi celulele Leydig asigură concentraţia normală a testosteronului din sânge, cu slabe variaţii diurne (cu 20—25% mai mari la ora 8 dimineaţa decât la ora 18 după-amiază). La inhibiţia reciprocă dintre gonadotrofinele hipofizare şi hormonii testiculari participă în oarecare măsură şi estradiolul, ca metabolit tisular al testosteronului.

După 50 de ani, secreţia de testosteron scade progresiv, ca urmare a deficitului de LH circulant, determinând uneori fenomene de climac-

terium la bărbat, asemănătoare cu simptomele de menopauză ale femeii (bufeuri, sufocare, dezechilibre psihice etc.). Acestea beneficiază de tratamentul de substituție cu hormoni testiculari naturali sau de sinteză.

13.4. TIROIDA

Derivată embriologic din canalul tireoglos, glanda tiroidă se găsește la toate vertebratele, îndeplinind un important rol metabolic, de reglare și menținere în limite normale a reacțiilor chimice eliberatoare de energie la nivel celular. La om, tiroida se dezvoltă lateral și inferior cartilajului cricoid, de o parte și de alta a traheei, fiind formată din doi lobi uniți printr-un istm, cu greutate medie de 12—25 g.

Structural, țesutul glandular tiroidian este constituit dintr-un mare număr de foliculi sau acini secretori ai unui lichid vâscos, denumit coloid folicular, de către celulele epiteliale cuboidale ale acestora. Polul apical al celulelor secretoare prezintă vilozități care măresc suprafața de contact cu coloidul. Marginal celulelor foliculare se găsesc celulele parafoliculare, al căror rol endocrin a fost precizat de abia în ultimele decenii.

Pe plan funcțional, s-a constatat că, în starea de inactivitate glandulară, foliculii sunt mari, coloidul este abundent, iar celulele foliculare devin plate. Modificări de sens invers apar în condiții de activitate secretorie intensă a țesutului glandular tiroidian.

Primele indicații asupra rolului posibil endocrin al glandei tiroide provin de la clinicienii care au descris încă din secolul trecut (Basedow, 1840) tulburările caracteristice hiperfuncției tiroidiene de cauză patologică. Din aceeași perioadă datează observațiile clinice privind dezechilibrele funcționale și morfogenetice din insuficiența tiroidiană, reproduse de Kocher (1883) la diferite animale cu mixedem experimental după tiroidectomie chirurgicală. Lipsa secreției tiroidiene se însoțește de scăderea metabolismului bazal cu 30—40% sub valorile normale.

Îndepărtarea atât a manifestărilor clinice, cât și a dezechilibrelor metabolice produse de extirparea tiroidei după administrare de extracte tiroidiene a determinat cercetări minuțioase privind factorii hormonali activi din aceste extracte.

Mai întâi, Baumann (1895) a semnalat prezența în concentrații mari a iodului în coloidul tiroidian, sub forma unei combinații iodoproteice, denumită tiroglobulină de către Ostwald (1899). Ulterior, Kendall (1914) izolează principalul hormon tiroidian — tiroxina — prin hidroliza tiroglobulinei, căreia Harrington și Barger (1927) i-au stabilit apoi structura chimică. În 1952, Gross și colab. au identificat în plasma sanguină cel de al doilea hormon tiroidian, triiodtironina.

13.4.1. BIOSINTEZA HORMONILOR TIROIDIENI

Ca produși de secreție ai glandei tiroide, tiroxina (T_4) și triiodtironina (T_3) rezultă din iodarea succesivă a aminoacidului tirozina.

Prima treaptă a formării hormonilor tiroidieni este reprezentată de transferul iodului anorganic din plasmă în interiorul foliculilor și concentrarea sa în coloidul folicular. Fenomenul se realizează prin transport activ, cu participarea ATP și a pompei de iod de la nivelul membranelor bazale celulare ale acinilor glandulari. Concentrația iodului în coloidul folicular este de 30—50 de ori mai mare decât în sânge și poate atinge valori de 250—350 în condițiile iodocaptării maxime. În afara participării la procesul de transport și captare a iodului, celulele tiroidiene sintetizează la nivelul reticulului endoplasmatic și secretă în interiorul foliculului tiroglobulina și enzimele necesare biosintezei de hormoni tiroidieni.

Tiroglobulina, ca principal constituent al coloidului folicular, este o glicoproteină cu greutate moleculară mare, de 660 000 de daltoni. Fiecare macromoleculă de tiroglobulină conține 25 de molecule de tirozină, principalul substrat al sintezei hormonilor tiroidieni. Biosinteza propriu-zisă se realizează în trepte, prin iodinarea succesivă a tirozinei (fig. 418).

Sub influența unei iodinaze, iodul în prealabil oxidat de către peroxidază se fixează pe nucleul fenolic al tirozinei din tiroglobulină, devenind organic și dând naștere mai întâi monoiodtirozinei și apoi diiodtirozinei. Din cuplarea a două molecule de diiodtirozină, însoțită de pierderea aminoacidului alanina, rezultă tetraiodtironina sau tiroxina.

Prin condensarea unei molecule de monoiodtirozină cu o moleculă de diiodtirozină se formează triiodtironina. Tiroida normală umană conține 23% monoiodtirozină, 33% diiodtirozină, 35% tiroxină și 7% triiodtironină. Un alt compus iodurat prezent însă în cantități infime (sub 1%) în coloidul tiroidian este revers-triiodtironina (rT_3), ca formă inactivă de rezervă a triiodtironinei.

Sinteza normală de hormoni tiroidieni necesită la adult un aport zilnic de 60—100 µg de iod anorganic. Aceste necesități pot fi acoperite prin ingestia de aproximativ 250—300 µg de iod în 24 de ore. Cum doar o treime din iodul ingerat zilnic participă la biosinteza hormonilor tiroidieni, restul se elimină pe cale renală sau se depune în mușchi, oase și piele.

Eliberarea tiroxinei și triiodtironinei din structura complexă a tiroglobulinei se realizează după preluarea acesteia prin pinocitoză de către celulele foliculare, urmată de proteoliză cu ajutorul unor proteinaze lizozomale, în vederea lansării lor în circulație. În timpul digestiei moleculelor de tiroglobulină se eliberează suficiente cantități de mono- și diiodtirozină, care sunt deiodate, permițând iodului rezultat să reintre în ciclul proceselor de biosinteză a hormonilor tiroidieni. O cantitate mică din tiroxina circulantă este de asemenea deiodată, transformându-se în triiodtironină. În timp ce tiroxina reprezintă peste 90% din hormonii tiroidieni circulanți, triiodtironina nu depășește 10%. Eliberarea zilnică este de aproximativ 90 µg de tiroxină și de până la 35 µg de triiodtironină. Deși se eliberează în cantități mai mici, acțiunile metabolice ale triiodtironinei sunt de 3—4 ori mai puternice decât ale tiroxinei la ni-

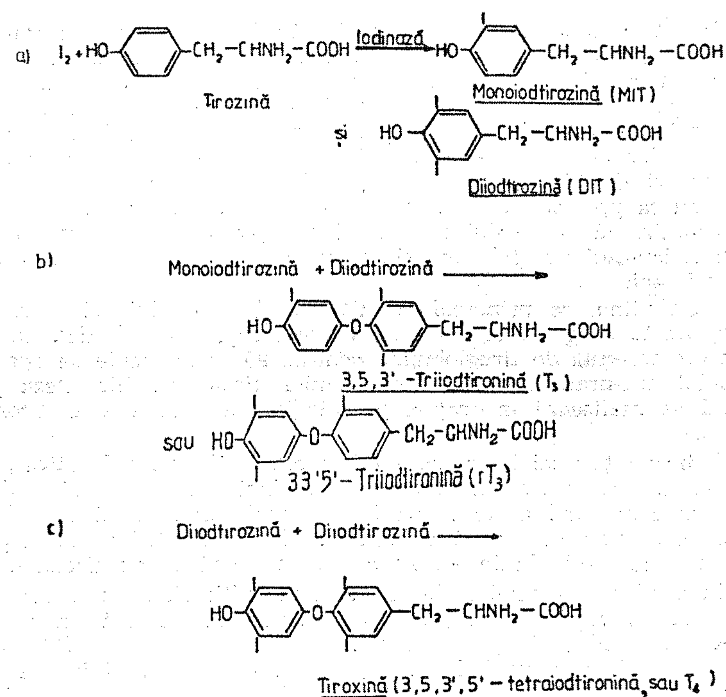
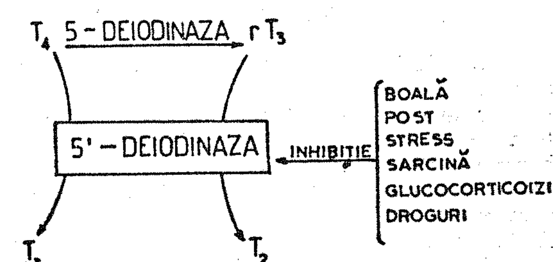


Fig. 418. Biosinteza hormonilor tiroidieni.

velul celulelor-țintă, periferice. În schimb, durata acestora este de 4—5 ori mai lungă în cazul tiroxinei decât al triiodtironinei. La nivelul țesuturilor, cea mai mare parte din tiroxină este deiodată cu ajutorul *5'-deiodinazei*, formând triiodtironină activă (T_3) sau revers T_3 inactivă, de rezervă. Pe această bază s-a emis ipoteza că tiroxina îndeplinește rol de prohormon și că adevăratul hormon tiroidian ar fi triiodtironina. Concentrația acesteia în plasmă depinde nu numai de secreția glandulară, ci și de activitatea 5'-deiodinazei microzomale din ficat și rinichi. Unele boli catabolice, perioada de gestație și mai ales glucocorticoizii eliberați în timpul diverselor forme de stres inhibă activitatea 5'-deiodinazei, reducând producerea de T_3 în favoarea creșterii rT_3 (fig. 419).

Transportul celor doi hormoni tiroidieni la țesuturi se face în mod predominant sub formă legată de proteine plasmatice: aproximativ 2/3 se combină cu o globulină (TBG — *thyroxine binding globulin)*, 1/4 cu o prealbumină (TBPA) și 1/10 cu o albumină (TBA). Doar 0,03% din T_4 plasmatică și 0,3% din T_3 se găsesc în stare liberă. Afinitatea proteinelor plasmatice este de peste 10 ori mai mare pentru tiroxină decât pentru triiodtironină. De aceea, eliberarea tiroxinei la nivelul țesuturilor

Fig. 419. Factorii de inhibare a 5'-deiodinazei.



este mult mai lentă. Datorită acestui fapt, concentrația tiroxinei din sânge se reduce la jumătate în aproximativ 6,5 zile, în timp ce triiodtironina necesită doar 1,3 zile. Forma legată de proteinele plasmatice asigură rezerve suficiente de hormoni tiroidieni circulanți și totodată evită pierderile pe cale urinară, datorită incapacității sale de a traversa membrana filtrantă glomerulară. Concentrația plasmatică totală și liberă a hormonilor tiroidieni, precum și perioada de înjumătățire a acestora sunt următoarele (tabelul XXXVIII).

TABELUL XXXVIII

Concentrația hormonilor tiroidieni în sânge
(după Best și Taylor, 1985)

Hormoni tiroidieni	*Concentrația medie în ng/ml*		*Perioada de înjumătățire în zile*
	Totală	*Liberă*	
Tiroxină (T_4)	80	0,03	6,5
Triiodtironină (T_3)	1,2	0,004	1,3
Revers T_3 (rT_3)	0,4	0,00098	0,1

La menținerea concentrației sanguine normale participă atât procesele de biosinteză și eliberare, cât și reacțiile enzimatice de inactivare și eliminare.

Inactivarea hormonilor tiroidieni se realizează prin deiodări succesive urmate de dezaminări ale lanțului lateral și conjugarea cu un glucuronid sau sulfat în vederea eliminării lor urinare. Glucuronoconjugarea are loc în ficat, iar sulfoconjugarea se produce în rinichi. Prin transaminare sau dezaminare oxidativă se obțin analogi piruvici corespunzători iodtironinelor, care sunt apoi transformați prin decarboxilare în derivați acetici ai acestora, de tipul acizilor 3,5,3',5'-tetraiodtiroacetic (TETRAC) sau 3,5,3'-triiodtiroacetic (TRIAC). Aceștia ar constitui, după unii autori, forme imediate active la nivelul receptorilor celulari, deși activitatea lor biologică nu depășește 20% din cea a tiroxinei.

13.4.2. ACȚIUNILE BIOLOGICE ALE HORMONILOR TIROIDIENI

Efectele biologice multiple ale hormonilor tiroidieni au la bază două acțiuni principale: intensificarea reacțiilor metabolice și stimularea proceselor de creștere și dezvoltare la copil. Latența și durata diferită a acestora se datorește particularităților secreției, transportului și inactivării hormonilor respectivi. În cazul tiroxinei, de exemplu, efectele metabolice specifice apar după o perioadă de latență de 2—3 zile și durează 4—6 săptămâni, atingând valori maxime după 10—12 zile de la administrare. Acțiunile triiodtironinei sunt mai prompte, dar de mai scurtă durată. Ele apar după 6—12 ore și devin maxime în următoarele 2—3 zile. Spre deosebire de iodtironine (T_3 și T_4), tirozinele iodate (MIT și DIT) sunt, ca și rT_3, inactive. Cele două iodtironine produc efecte identice, deși T_3 este hormonul tiroidian cu cea mai înaltă activitate biologică, iar efectele tiroxinei depind în mare măsură de conversiunea intracelulară a acesteia în triiodtironină.

Pe plan metabolic, hormonii tiroidieni cresc consumul de oxigen și metabolismul energetic al tuturor țesuturilor și organelor, excepție făcând doar creierul, splina, plămânii, retina și gonadele. Ca urmare a intensificării reacțiilor oxidative celulare, metabolismul bazal poate crește cu 60÷100% peste valorile normale ori de câte ori secreția tiroidiană este în exces. La animalul tireopriv sau subiectul mixedematos, metabolismul bazal scade până la −35%, iar administrarea de tiroxină îl readuce la normal. La subiecții normali, efectul hipermetabolizant al tiroxinei este proporțional cu doza administrată. Întrucât la homeoterme aproape 40% din producția de căldură este sub controlul tiroidian, paralel cu activarea reacțiilor oxido-reductoare celulare și creșterea metabolismului bazal, hormonii tiroidieni intensifică procesele termogenetice. Efectele calorigene ale acestora, atribuite inițial decuplării fosforilărilor oxidative, se datorează activării Na^+, $K^{\pm}$ATPazei membranare (Smith și Edelman, 1979) și transportului cuplat al ionilor de Na și K cu al glucozei și aminoacizilor în vederea formării și utilizării crescute de ATP, ca principal substrat energetic celular.

Paralel cu activarea transportului membranar, hormonii tiroidieni accelerează degradarea nutrimentelor la nivel mitocondrial, în scopul eliberării de energie, inclusiv calorică.

Metabolismul proteic este afectat de hormonii tiroidieni atât în sensul intensificării proceselor catabolice de degradare și uzură, cât și al celor anabolice, de sinteză, creștere și dezvoltare. Când tiroxina sau triiodtironina sunt administrate experimental, sinteza proteică apare crescută la nivelul tuturor țesuturilor. Într-un prim moment este stimulat procesul de translație de la nivelul ADN nuclear, ca urmare a creșterii activității polimerazelor I și II ale ARN în prezența complexului hormon-receptor. Cea de a doua etapă, de transcripție, apare ulterior, după ore sau zile, și este cauzată de sinteza crescută a ARN la nivelul genelor. Aceasta este urmată de creșterea generalizată a sintezei de proteine celulare.

Stimularea genelor se realizează prin combinarea triiodtironinei rezultate din deiodinarea tiroxinei în celulă cu o proteină receptoare de la nivelul nucleului celular, care, la rândul său, duce la activarea formării de ARN mesager și proteine ribozomale.

Un loc important revine sintezei de protein-enzime.

După aproximativ o săptămână de la administrarea hormonilor tiroidieni, peste 100 de enzime intracelulare apar crescute. Ca exemplu poate fi dată alfa-glicerofosfat dehidrogenaza, enzimă glicolitică a cărei activitate este de peste 6 ori mai mare, contribuind la degradarea rapidă a hidrocarbonatelor sub influența tiroxinei. Enzimele oxidative mitocondriale sunt, de asemenea, crescute și mult mai active. În general, mitocondriile din majoritatea celulelor organismului cresc în mărime și în număr, în vederea formării unor cantități mai mari de ATP și energizării în felul acesta a funcțiilor celulare.

Concentrațiile mari de hormoni tiroidieni determină însă creșterea exagerată și umflarea mitocondriilor, urmată de decuplarea reacțiilor de fosforilare oxidativă și producerea unor mari cantități de căldură, dar cu puțin ATP.

În afara metabolismelor proteic și glucidic, hormonii tiroidieni afectează substanțial mobilizarea și metabolizarea lipidelor. Constituind principala sursă de energie, depunerile de grăsime ale organismului sunt într-o măsură mai mare folosite ca substrat energetic decât celelalte elemente tisulare. Mobilizarea lipidelor din țesutul grăsos este întregită de creșterea acizilor grași liberi în plasmă și de accelerarea oxidării lor la nivel celular. Concomitent, hormonii tiroidieni scad conținutul în colesterol, fosfolipide și trigliceride al sângelui. Fenomene inverse, de creștere a lipidelor sanguine apar în cazurile de hipotiroidie, asociate adeseori cu manifestări clinice de tip aterosclerotic.

Acțiunea hipermetabolizantă exercitată asupra celor trei metabolisme de către hormonii tiroidieni se traduce nu numai prin creșterea metabolismului bazal și a temperaturii corporale, ci se însoțește de scădere în greutate. Fenomene inverse, de creștere a greutății corporale, apar în hipotiroidii ca urmare a retenției de apă și acumulării de lipide nemetabolizate.

Cea de a doua categorie de efecte biologice ale hormonilor tiroidieni este reprezentată de stimularea creșterii și maturării. Edificator din acest punct de vedere este exemplu mormolocilor, a căror metamorfoză apare accelerată și intens activată. La om și alte mamifere, hormonii tiroidieni stimulează osificarea encondrală, creșterea liniară și maturarea centrilor de creștere epifizară din oase în perioada copilăriei. La hipotiroidieni, ritmul de creștere este, dimpotrivă, mult încetinit. Erupția și creșterea dinților sunt, de asemenea, stimulate de prezența hormonilor tiroidieni. Aceștia dețin un rol important în creșterea și dezvoltarea normală a sistemului nervos central atât în timpul vieții fetale, cât și în primii ani de viață postnatală. Procesele de mielinizare și ramificare neuronală (axonală și dendritică) sunt profund influențate de excesul sau deficitul secretor de hormoni tiroidieni. Glanda tiroidă începând să func-

ţioneze la om din luna a patra de viaţă uterină, secreţia sa intervine în maturarea anumitor centri nervoşi şi cerebralizare în general. Hipotiroidia instalată în timpul dezvoltării sistemului nervos determină reducerea numărului de neuroni şi terminaţii neuronale, precum şi încetinirea procesului de mielinizare. Pe plan neuro-psihic se instalează fenomene de întârziere mentală de diferite grade, ajunse adeseori până la stadiul de cretinism ireversibil. Efectele hiperfuncţionale tiroidiene sau ale administrării exogene de tiroxină asupra sistemului nervos sunt reprezentate de creşterea excitabilităţii, emotivităţii şi capacităţii de răspuns, ideaţie şi învăţare, hiperreflexie cu scurtarea perioadei de latenţă, nervozitate, tremor, anxietate şi insomnii.

Hiperexcitabilitatea nervoasă interesează ambele componente ale sistemului nervos, intensificând nu numai activitatea somato-psihică, ci şi reflectivitatea neuro-vegetativă, cu răsunetul corespunzător asupra diverselor organe efectoare. Un rol important revine sinergismului dintre hormonii tiroidieni şi sistemul nervos simpatic. Unele efecte metabolice ale T_4 şi, mai ales, ale T_3, cum sunt creşterea metabolismului bazal, glicoliza, lipoliza şi producerea de căldură, se întâlnesc şi în cazul catecolaminelor simpatico-adrenale. Hormonii tiroidieni, deşi nu influenţează conţinutul în adrenalină şi noradrenalină al plasmei sau urinei, cresc nivelul cAMP, mesagerul biochimic clasic de ordinul doi al catecolaminelor. Pe această bază s-a făcut presupunerea că T_4 şi T_3 măresc reactivitatea tisulară la catecolaminele circulante, activatoare ale sistemului adenilat ciclază-cAMP.

Interacţiunea dintre hormonii tiroidieni şi sistemul nervos simpatic pare a fi mai complexă, întrucât aceştia cresc şi numărul de receptori beta-adrenergici în inimă şi vase, iar blocantele adrenergice reduc manifestările cardio-vasculare la hipertiroidieni (Berne şi Levy, 1983). Printr-un astfel de mecanism complex, ritmul şi debitul cardiac sunt crescute, în timp ce forţa de contracţie a inimii scade progresiv, ca urmare a catabolismului proteic exagerat, ducând la decompensare şi insuficienţa cardiacă din tireotoxicoză. La rândul său, fluxul sanguin tisular creşte sub influenţa produşilor de intensă degradare metabolică, mai ales la nivelul pielii, pentru a satisface necesităţile crescute ale eliminării excesului de căldură prin iradiere, sudaţie şi evaporare. Presiunea sanguină generală prezintă creşteri moderate şi limitate, în majoritatea cazurilor, la presiunea sistolică. Ritmul şi amplitudinea respiraţiei apar însă constant activate, ca urmare a intensificării consumului de oxigen şi formării bioxidului de carbon de către hormonii tiroidieni. La nivelul tractului gastro-intestinal, aceştia stimulează atât ingestia de alimente şi secreţia sucurilor digestive, cât şi motilitatea intestinală, determinând binecunoscuta hiperfagie şi diaree a hipertiroidienilor.

Fluxul plasmatic renal, filtrarea glomerulară şi transportul tubular maxim pentru glucoză, creatină şi alte substanţe apar crescute în prezenţa hormonilor tiroidieni.

La rândul său, secreţia unor glande endocrine este profund influenţată de hormonii tiroidieni. Este cazul secreţiei crescute atât de insulină şi glucocorticoizi, cât şi de hormon paratiroidian, ca urmare a efectelor produse de hormonii tiroidieni asupra metabolismelor glucidic, protidic şi fosfo-calcic. Acţiunile catecolaminelor, glucagonului, cortizolului şi hormonului de creştere sunt potenţate. Un rol important deţin hormonii tiroidieni şi în reglarea funcţiei de reproducere atât la bărbat, cât şi la femeie. Lipsa acestora provoacă la bărbat dispariţia libidoului, iar excesul lor se însoţeşte frecvent de impotenţă. La femei apare dismenoree cu metroragii, în caz de deficit secretor tiroidian, şi oligomenoree sau chiar amenoree, în hipertiroidii. Aceste efecte nu sunt specifice, ci rezultă din acţiunile metabolice directe şi indirecte hipofizare, de reglare şi control al funcţiilor gonadale.

Metabolismul vitaminelor lipo- şi hidrosolubile este, de asemenea, afectat de hormonii tiroidieni, ca urmare a intensificării proceselor metabolice şi a creşterii nevoilor de coenzime celulare. În hipertiroidism, de exemplu, se consumă atât cantităţi mai mari de vitamine liposolubile (A, D, E), cât şi hidrosolubile (tiamină, riboflavină, B_{12}, C etc.).

Mecanismul de acţiune al hormonilor tiroidieni este intracelular şi are la bază, după cum s-a văzut, intensificarea proceselor metabolice nucleare şi ribozomale, pe de o parte, şi mitocondriale, pe de altă parte.

La nivelul receptorilor nucleari, T_3, rezultată în mare parte din conversia lui T_4, prezintă o afinitate de legare de aproximativ 20 de ori mai mare decât a produsului de bază. Complexul hormon-receptor accelerează transcripţia şi translaţia sintezei de protein-enzime nucleare şi ribozomale, de tipul polimerazelor şi fosfoprotein kinazelor, urmată de cea a enzimelor oxido-reductoare mitocondriale (NADPH, citocrom oxidaza, citocrom C reductaza, malic dehidrogenaza, succin dehidrogenaza, alfa-glicerofosfat dehidrogenaza etc.), cu consecinţele metabolice şi funcţionale menţionate. În cazul stimulării proceselor de creştere prin mecanismul activării sintezei de proteine, s-a stabilit că T_3 intensifică producerea unui ARN specific hormonului de creştere şi că însăşi eliberarea acestuia de la nivelul celulelor secretoare hipofizare este activată de hormonii tiroidieni (Berne şi Levy, 1983). În lipsa acestora, unele gene nu răspund la inductorul principal, hormonul de creştere. În plus, hormonii tiroidieni controlează sinteza altor receptori hormonali şi acţionează sinergic cu hormonul de creştere asupra producerii de somatomedine şi hiperplaziei condrocitelor. În felul acesta, acţiunea complexă a hormonilor tiroidieni contribuie substanţial la reglarea creşterii, diferenţierii şi maturizării ţesuturilor şi organismului, realizând dezvoltarea normală programată de codul genetic.

La rândul lor, efectele hipermetabolizante generatoare de energie, inclusiv calorică, se produc prin mecanismul intensificării reacţiilor oxido-reductoare mitocondriale cu consum crescut de oxigen şi substanţe energogene de tipul glucidelor, lipidelor şi vitaminelor. La realizarea acestora participă întregul organism, începând cu marile funcţii (cardio-vasculară, respiratorie şi digestivă) şi sfârşind cu echipamentul enzimatic nuclear şi mitocondrial.

Intensificând biosinteza de protein-enzime oxido-reductoare la nivel mitocodrial, triiodtironina crește consumul de oxigen și substraturi pentru oxidare de către enzimele respective. Pentru a asigura aportul crescut la nivel celular de O_2 și substraturi de origine alimentară conținătoare de energie potențială, hormonii tiroidieni activează ventilația pulmonară, ingestia de alimente și mobilizarea de glucide, lipide sau proteine, în vederea transportării lor pe cale sanguină și a utilizării ca substrat energetic.

În funcție de conținutul în hormoni tiroidieni circulanți, consumul de O_2 scade la om de la valoarea normală de 250 ml/min la eutiroidieni, până la 150 ml/min în cazul hipotiroidienilor sau crește până la 400 ml/min la hipertiroidieni, determinând variații ale metabolismului bazal între —40% și +80%.

13.4.3. REGLAREA SECREȚIEI HORMONILOR TIROIDIENI

Adaptarea secreției tiroidiene la necesitățile metabolice variabile ale organismului se realizează pe cale neuro-hormonală cu participarea complexului hipotalamo-hipofizar, pe de o parte, și a hormonilor tiroidieni circulanți, pe de alta. Rolul principal revine hormonului tireotrop adenohipofizar, denumit tireotrofină (TSH), de natură glicoproteică și cu greutate moleculară de 28 000 daltoni. În timp ce hipofizectomia este urmată de atrofierea glandei tiroide și aplatizarea epiteliului folicular, administrarea TSH intensifică producerea și secreția hormonilor tiroidieni.

Tireotrofina hipofizară activează captarea iodului în celulele glandulare și sinteza iodtironinelor, intervenind în toate etapele biosintezei, și, totodată, stimulează proteoliza tiroglobulinei și lansarea T_3 și T_4 în circulație. În plus, TSH intensifică creșterea numărului de celule tiroidiene, volumului glandular și activității secretorii a acestora. Astfel, TSH stimulează toate formele de activitate a celulelor glandulare tiroidiene. În comparație cu proteoliza tiroglobulinei și eliberarea hormonilor în sânge, care se produc în primele 30 de minute, celelalte efecte necesită ore sau chiar zile.

Acțiunile multiple ale TSH hipofizar asupra celulelor secretoare tiroidiene se realizează prin mecanismul activării sistemului adenilat ciclază-cAMP, cu participarea receptorilor membranari de la nivelul suprafeței celulelor foliculare. cAMP rezultat, acționând ca mesager intracelular de ordinul al II-lea, intensifică biosinteza și activitatea principalelor enzime celulare tiroidiene, secreția hormonală și creșterea țesutului glandular.

La rândul său, secreția de TSH hipofizar este sub controlul neurohormonului hipotalamic TRH (hormon eliberator de tireotrofină) sau tireoliberină. Acesta este un tripeptid cu structură piroglutamil-histidilprolină, secretat de terminațiile nervoase ale eminenței mediane și transportat la hipofiza anterioară pe calea sanguină a sistemului port hipotalamo-hipofizar. Blocarea sa reduce, nu suprimă, secreția de TSH. Efecte inhibitoare, secundare asupra secreției de TSH exercită somatostatinul, concomitent cu inhibarea lansării în circulație a hormonului de creștere.

Unul din principalii factori neurogeni de stimulare a secreției de TSH cu participarea TRH hipotalamic îl constituie frigul. Expunerea la frig crește consumul de oxigen și metabolismul bazal atât la animalele homeoterme, cât și la om. Reacțiile psiho-emoționale afectează de asemenea secreția de TSH și TRH, concomitent cu fenomenele de predominanță simpatică generalizată. Dispariția acestor reacții după secționarea tijei hipofizare demonstrează că atât frigul, cât și stările emoționale acționează asupra hipofizei prin intermediul releului hipotalamic.

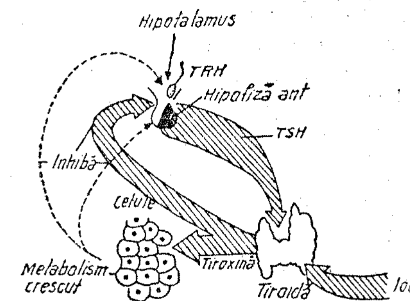


Fig. 420. Autoreglarea secreției de hormoni tiroidieni.

În afară de TRH, un rol important în autoreglarea secreției tiroidiene revine T_3 și T_4 din sângele circulant.

Creșterea acestora în sânge sau LCR determină scăderea până la dispariție a secreției de TSH.

Efectul inhibitor al hormonilor tiroidieni asupra TSH hipofizar se realizează prin reacții de *feed-back* negativ exercitate atât la nivelul hipotalamic, cât și asupra hipofizei anterioare (fig. 420).

După Guyton (1986), ar fi vorba de scăderea numărului de receptori sensibili la TRH ai celulelor hipofizare secretoare de TSH. Reducerea conținutului în hormoni tiroidieni circulanți din timpul eforturilor fizice intense, expunerii la frig sau altor solicitări metabolice este urmată de activarea complexului hipotalamo-hipofizo-tiroidian prin reacții de *feed-back* pozitiv, în vederea restabilirii și menținerii în limite constante a concentrației sanguine a acestora. În comparație cu *feed-back*-ul hipofizar, cel hipotalamic este mai puțin eficient și pare să opereze mai mult prin centrii termoreglatori, decât prin TRH propriu-zis. La hipertiroidieni, secreția de T_4 și T_3 este activată de un factor umoral stimulator de lungă durată, denumit LATS *(long acting thyroid stimulator)*. Acesta este o imunoglobulină prevăzută cu proprietăți de anticorp, cu afinitate deosebită pentru receptorii membranari sensibili la TSH. Proprietățile sale activatoare asupra secreției tiroidiene suplează deficitul de TSH circulant al majorității hipertiroidienilor și se realizează prin mecanismul stimulării sistemului adenilat ciclază-cAMP, cu acțiune lentă și de lungă durată (aproximativ 12 ore față de 1 oră în cazul TSH). Excesul de hormoni tiroidieni rezultat inhibă secreția de TSH hipofizar. Fenomene similare, de reducere a secreției de TSH și TRH, apar în cazurile de adenom tiroidian hipersecretor de T_4 și T_3, ca urmare a reacțiilor de *feed-back* negativ produse asupra complexului hipotalamo-hipofizar.

Un alt reglator umoral al funcției secretorii tiroidiene este iodul însuși, prevăzut cu o acțiune bifazică. Concentrațiile mici plasmatice favorizează biosinteza hormonilor tiroidieni, iar cele mari o inhibă prin

mecanismul modificărilor de reactivitate la TSH a receptorilor de la nivelul celulelor foliculare, cu răsunetul corespunzător asupra adenilat ciclazei membranare.

În afara dozelor mari de iod (de 50—100 de ori superioare celor din plasma normală), efecte inhibitoare asupra secreției tiroidiene exercită tiocianații și derivații de tiouracil (propiltiouracilul, metiltiouracilul) și de imidazol (carbimazolul, metimazolul). În timp ce tiocianații inhibă competitiv transportul iodului în celulele tiroidiene spre coloidul folicular, derivații de tiouracil și de imidazol blochează iodinarea tirozinei și formarea iodtironinelor active (T_4 și T_3). Deși reduc biosinteza hormonală, ambele categorii de substanțe antitiroidiene predispun la dezvoltarea compensatoare a țesutului glandular tiroidian.

Printr-un mecanism similar periferic, sărurile de litiu inhibă, ca și dozele mari de iod, sinteza și secreția de hormoni tiroidieni. Dintre neurohormonii circulanți, adrenalina stimulează secreția de T_4 și T_3 prin mecanismul activării receptorilor beta-adrenergici. În modul acesta, sinergismul dintre catecolamine și hormonii tiroidieni are la bază fenomene de potențare și modulare reciprocă. Stresul puternic de diferite cauze, dimpotrivă, inhibă secreția de TSH și hormoni tiroidieni prin intermediul excesului de ACTH și cortizol din sângele circulant.

13.5. PANCREASUL ENDOCRIN

În afara secreției acinoase exocrine, reprezentată de fermenții pancreatici indispensabili digestiei intestinale (tripsină, amilază, lipază), pancreasul îndeplinește un important rol endocrin. Dualitatea sa funcțională a fost stabilită în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, la scurt timp după ce Lancereaux (1877) a semnalat prezența unor leziuni pancreatice la pacienții cu boala zahărului. Pornind de la această observație, Mehring și Minkowski (1889) realizează la câine un tablou clinic și umoral similar cu cel din diabetul zaharat uman prin pancreatectomie parțială sau totală. La rândul său, Laguesse (1893) aduce argumente morfologice în favoarea participării insulelor Langerhans (1869) la producerea secreției endocrine pancreatice, pe care Meyer o denumește sugestiv *insulină*, cu mult înainte de a fi fost izolată. Extragerea și izolarea sa din pancreasul de bovidee au fost realizate în 1922 de către Collip, Banting, Best și Mac Leod la câteva luni după ce Paulescu (1921) i-a semnalat prezența în extractele pancreatice, denumind-o pancreină. În 1926, Abel și colab. au obținut-o sub formă cristalizată, în 1955 Langer a stabilit structura chimică a acesteia, iar în 1966 Kung Yueh-Ting a realizat prima insulină sintetică.

Problema rolului endocrin al pancreasului s-a complicat însă din 1930 încoace, când Burger (1930—1935) atrage atenția asupra factorului hiperglicemiant pancreatic denumit *glucagon*, sau HGF *(hyperglycemic-glycogenolytic factor)*. Cercetările care au urmat, precizând acțiunea

antagonistă față de insulină a acestuia, au întregit tabloul participării pancreatice la reglarea hormonală a echilibrului glicemic.

Țesutul glandular pancreatic este constituit din acini secretori de sucuri digestive în duoden și din insulele Langerhans.

Ca structuri secretoare de hormoni pancreatici, insulele Langerhans, în număr de 20—30 de insule/mm^3, însumează aproximativ 1 milion, reprezentând doar 1—2% din greutatea întregului pancreas. Ele conțin șase tipuri de celule, concentrate în regiunea capului pancreatic, din care primele patru (alfa, beta, gamma și delta) asigură funcția endocrină a pancreasului.

Celulele alfa, voluminoase, constituie 20—25% din totalul insulelor și sunt sediul proceselor de secreție a glucagonului.

Celulele beta sunt mai mici, dar mai numeroase (65% din insule), și secretă insulină. În timp ce granulele alfa sunt insolubile în alcool, conținutul granular al celulelor beta se solubilizează cu ușurință în soluțiile hidroalcoolice. Primele sunt distruse de cobalt, iar cele aparținând tipului beta sunt degradate ireversibil de aloxan și streptozotocin. Diabetul aloxanic este de altfel frecvent utilizat ca model experimental în cercetările de diabetologie.

La rândul lor, celulele delta negranulate par a îndeplini rol de elemente secretoare de somatostatin.

Dintre celelalte tipuri de celule, care nu depășesc 5%, celulele gamma conțin urme de gastrină, iar celulele PP secretă polipeptidul pancreatic (PP).

Diabetul experimental realizat prin extirparea pancreasului se însoțește de profunde dereglări metabolice reprezentate de hiperglicemie, glicozurie, hiperazotemie, hiperlipemie, cetonemie, slăbire pronunțată, scăderea pH-ului și a rezervei alcaline, dereglări ce se întâlnesc la majoritatea diabeticilor. Extractele pancreatice, ca și tratamentul de substituție cu insulină amendează dezechilibrele umorale și nutriționale create de perturbarea metabolismelor glucidic, lipidic și protidic în lipsa insulelor Langerhans.

13.5.1. INSULINA

Insulina își datorează numele originii sale anatomice, insulare. Ea este un polipeptid, format din 51 de aminoacizi, dispuși în două lanțuri peptidice, unite prin două punți disulfidice. Lanțul peptidic A conține 21 de aminoacizi, din care două molecule de cisteină reunite între ele printr-o punte —S—S. Lanțul peptidic B este constituit din 30 de aminoacizi, cu câte o moleculă de cisteină în pozițiile 7 și 19 (fig. 421).

Cele două lanțuri sunt legate prin punțile disulfidice de la nivelul lui A_7—B_7 și A_{20}—B_{19}. Ruptura acestor punți duce la dispariția acțiunilor metabolice ale insulinei. Greutatea sa moleculară de ansamblu este de aproape 6 000, mai exact 5 734. În soluții, insulina formează cu ionii

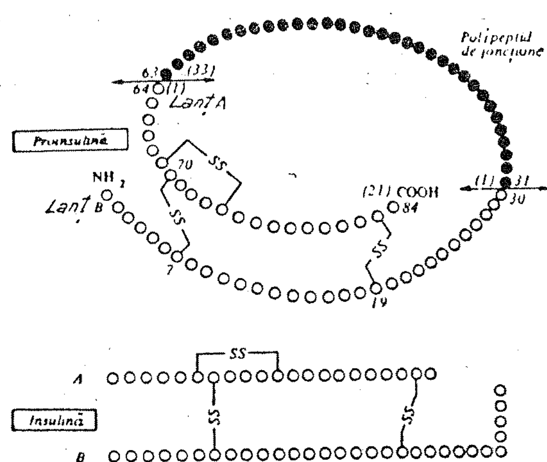


Fig. 421. Structura polipeptidică a insulinei.

metalici agregate moleculare cu greutate moleculară mai mare (12 000 sau chiar 36 000) şi cu resorbţie mai lentă.

In vivo, celulele beta-insulare sintetizează hormonul activ dintr-un precursor denumit proinsulină, cu greutate moleculară de 9 000, constituit din 84 de aminoacizi. Sub influenţa unei proteaze celulare specifice de tip tripsinic sau kalicreinic, aceasta este clivată la două niveluri, eliberând lanţurile A şi B ale insulinei şi un polipeptid C de joncţiune, inactiv, format din 33 de aminoacizi. Mici diferenţe în secvenţa aminoacizilor din structura proteică a insulinei pot apărea de la o specie la alta fără afectarea acţiunilor sale hormonale. Singurul risc îl constituie proprietăţile antigenice, producătoare de anticorpi specifici inactivanţi ai insulinei injectate. În condiţii normale, inactivarea se realizează prin ruperea punţilor disulfidice cu ajutorul unei insulinaze hepatice, renale sau musculare, care reduce la jumătate activitatea insulinei circulante în aproximativ 10—15 min.

Metode de dozare. Dozarea insulinei din sânge se poate face fie cu metode biologice, fie radioimunologice. Primele obiectivează prezenţa acesteia prin acţiunile metabolice pe care le exercită asupra unor preparate biologice adecvate ca: efectul hipoglicemiant pe şobolanul cu diabet aloxanic, hipofizectomizat şi suprarenalectomizat; captarea şi utilizarea glucozei de către diafragmul sau ţesutul adipos periependimar de şobolan etc.

Spre deosebire de metodele biologice, care permit identificarea unor concentraţii mari, de 10—100 de microunităţi de insulină/ml, tehnicile radioimunologice sunt mai sensibile, decelând cantităţi mici, de sub o microunitate pe ml. La baza determinării radioimunologice a insulinei stau proprietăţile sale antigenice semnalate de Berson şi Yalow (1956).

Plasma diabeticilor trataţi cu insulină de porc conţine anticorpi anti-insulinici, ce pot fi saturaţi cu hormonul radioactiv, al cărui grad de dislocare de către insulina prezentă în plasma cercetată permite stabilirea concentraţiei sale în proba respectivă. Pe acest principiu se bazează de altfel dozarea tuturor hormonilor cu structură peptidică, prevăzuţi cu proprietăţi antigenice. Cantitatea de insulină necesară scăderii glicemiei la 0,45 g/l la iepurele de 2 kg în inaniţie de 24 de ore poartă numele de unitate fiziologică. Unitatea clinică reprezintă 1/3 din unitatea fiziologică. Etalonul internaţional de insulină conţine 24 U/mg de substanţă activă.

Acţiunile insulinei se adresează în primul rând metabolismului glucidic. La câteva minute după administrarea intravenoasă a acesteia se produce o scădere brutală a concentraţiei glucozei din sânge. Efectele hipoglicemiante ale insulinei se datoresc creşterii consumului de glucoză la nivel celular, pe de o parte, şi intensificării procesului de transformare şi depozitare în ţesuturi sub formă polimerizată de glicogen, pe de altă parte. Ţesutul muscular şi ficatul, ca principale organe de depozit, conţin în primul caz 200—300 g de glicogen, iar în cel de al doilea între 100 şi 150 g.

Captarea şi utilizarea glucozei de către muşchiul izolat cresc în prezenţa insulinei. Mai dificil de pus în evidenţă este acţiunea directă a acesteia la nivelul ficatului. La animalul pancreatectomizat, rezervele hepatice de glicogen scad chiar în condiţiile hiperglicemiei. Adaosul de insulină restabileşte conţinutul în glicogen al ficatului, reducând debitul hepatic al glucozei (ficatul eliberează mai puţină glucoză decât primeşte).

Intensificarea glicogenopexiei musculare şi hepatice, dublată de catabolismul crescut al glucozei la nivelul celorlalte ţesuturi, contribuie la realizarea hipoglicemiei insulinice.

În prezenţa insulinei, aproximativ o treime din glucidele alimentare sunt convertite în lipide (acizi graşi şi glicerol) prin intermediul plăcii turnante a metabolismului intermediar reprezentate de acetil coenzima A. Cupele de ficat provenind de la şobolanii diabetici nu încorporează acetatul în lanţul acizilor graşi. Adaosul de insulină stimulează sinteza acestora *in vitro,* crescând câtul respirator ca urmare a utilizării glucozei la sinteza de lipide. Paralel cu intensificarea consumului de glucide, insulina reduce utilizarea lipidelor, favorizând nu numai sinteza, ci şi depozitarea lor în celulele adipoase sub formă de trigliceride. La nivelul adipocitelor, insulina activează transportul de glucoză şi lipogeneza în acelaşi mod ca la nivelul ficatului şi, totodată, inhibă acţiunea lipazei implicate în transformarea trigliceridelor în acizi graşi liberi circulanţi.

În lipsa insulinei şi a metabolizării normale a glucozei la diabetici se produce intensificarea compensatoare a consumului de lipide, ca urmare a dezinhibării lipazei respective. Catabolizarea exagerată a lipide-

lor prin beta-oxidare favorizează sinteza de tipul acizilor acetoacetic și beta-hidroxibutiric, prezenți în cantități crescute în sângele diabeticilor.

Administrarea insulinei, restabilind metabolismul glucidic, acționează indirect asupra catabolismului lipidic, în sensul frânării sale și activării proceselor de biosinteză a acizilor grași pe seama consumului crescut de glucoză. De aici, utilizarea insulinei în cura de îngrășare și denumirea ei de hormon al abundenței (depunerii de energie).

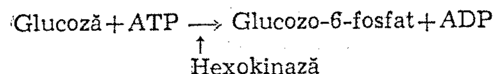
Paralel cu efectele hipoglicemiante și de activare a formării de lipide, insulina afectează substanțial și metabolismul proteic. În acest sens pledează atât proteoliza exagerată de la diabetici, cât și stimularea sintezei proteice de către insulină. Dispariția metioninei marcate din plasma diabeticilor se face mai lent decât la normali, iar insulina activează captarea acesteia de către țesutul muscular. Acțiunea insulinei asupra sintezei proteice ridică problema rolului său eventual în creștere. Între hormonul somatotrop și insulină există o sinergie funcțională, realizată de efectele cumulative asupra anabolismului proteic și creșterii stato-ponderale.

Activând atât procesele de stocare a glucozei sub formă de glicogen, cât și de sinteză a lipidelor și proteinelor pe seama glucidelor alimentare, insulina deține, alături de alți hormoni anabolizanți un important rol fiziologic în creșterea rezervelor energetice potențiale, pe care organismul le va putea utiliza în funcție de necesități, în scop plastic, energetic sau funcțional.

Mecanismul de acțiune al insulinei asupra celor trei metabolisme este complex și diferă de la un țesut la altul. Dintre numeroasele teorii emise, două au intrat în literatură pe baza unui număr mare de date experimentale.

Prima pune efectele metabolice ale insulinei pe seama acțiunii sale asupra activității hexokinazei, iar cea de-a doua le atribuie creșterii permeabilității celulare.

Teoria hexokinazei, emisă de Cori (1945—1950), postulează că insulina intervine în faza inițială a metabolismului glucozei, de formare a glucozo-6-fosfatului cu participarea hexokinazei. Reacția pe care ar favoriza-o insulina ar fi următoarea:



$$\text{Glucoză} + \text{ATP} \xrightarrow[\uparrow \text{Hexokinază}]{} \text{Glucozo-6-fosfat} + \text{ADP}$$

În favoarea afectării specifice a degradării glucozei pledează faptul că animalul diabetic metabolizează fructoza, lactatul sau piruvatul, dar nu și glucoza. Fenomenul apare și *in vitro* pe secțiuni de ficat provenite de la animale diabetice.

Interacțiunea dintre insulină și hexokinază nu pare a fi directă, ci mediată de o antihexokinază, ale cărei proprietăți inhibitoare ar fi blocate în prezența hormonului pancreatic. Îndepărtarea activității antihexokinazei sanguine ar face posibilă activarea metabolizării glucozei de către hexokinază.

Teoria permeabilității membranare, elaborată de Levine (1949—1950), susține că principala acțiune a insulinei constă în creșterea permeabilității celulare la glucoză. Debitul de captare și utilizare a glucozei de către diferite tipuri de celule apare crescut sub influența insulinei atât *in vivo*, cât și *in vitro*.

În timp ce unii autori presupun existența unui mesager intracelular specific insulinei, alții admit participarea cAMP ca principal mediator biochimic al acțiunilor sale anabolizante. Într-adevăr, în afara creșterii concentrației glucozei intracelulare pentru glicogeneză și lipogeneză, insulina provoacă și scăderea cAMP din celulă. Creșterea acestuia pare a fi mai mult sau mai puțin specifică hormonilor catabolizanți (glucagon, adrenalină, ACTH etc.). Inhibarea sa de către insulină ar comuta metabolismul celular de tip catabolic spre reacții anabolice de sinteză și stocaj. O mare parte din acțiunile insulinei se produc însă în absența modificărilor cAMP.

Efectele membranare și enzimatice „de profunzime“ ale insulinei se completează, realizând răspunsul unitar al celulei. Cele două teorii, punând accentul pe unul sau altul din efectele insulinei la nivel celular, de fapt se întregesc. Permeabilitatea membranei pentru glucoză, rezultată din contactul insulinei cu receptorul membranar, este urmată de activarea oxidării și utilizării sale în procesele de glicogeneză, lipogeneză și sinteză proteică, cu ajutorul unui echipament enzimatic diferențiat. Hexokinaza și adenilat ciclaza membranară implicate în sinteza de cAMP sunt doar două din numeroasele enzime interesate în acțiunea hipoglicemiantă a insulinei. Captarea și stocarea glucozei în ficat, de exemplu, presupune inhibarea glicogen fosforilazei și activarea fosfofructokinazei și glicogen sintetazei de către insulină. La nivelul mușchilor, insulina facilitează transportul glucozei cu ajutorul unei proteine transportoare *(carrier)* prin mecanismul difuziunii activate. Prin mecanisme similare se realizează captarea și utilizarea glucozei la nivelul altor țesuturi și organe. Într-un prim moment, insulina se combină cu o proteină receptoare, cu greutate moleculară de aproximativ 340 000, care activează sistemul de transport membranar și echipamentul enzimatic necesar degradării glucozei la nivel celular. Receptorul insulinic este o proteină complexă, formată dintr-un tetramer, cu două subunități glicoproteice — alfa — și alte două subunități — beta —, unite prin punți disulfidice.

Subunitățile alfa sunt extracelulare, iar cele beta sunt transmembranare, cu activitate tirozin kinazică. Prin autofosforilarea receptorului se realizează internalizarea insulinei pentru a-și exercita efectele celulare. Excepție face doar creierul, care este permeabil la glucoză fără participarea insulinei. Glucoza fiind principalul substrat energetic al celulelor nervoase, scăderea sa în sânge la valori sub 50 mg/dl provoacă amețeli, convulsii sau chiar comă hipoglicemică.

Reglarea secreției de insulină. Excitantul fiziologic al secreției de insulină fiind concentrația glucozei sanguine, creșterea acesteia peste valorile normale de 1—1,1 g/l determină stimularea insulinosecreției în două faze. Prima fază apare la 3—5 min după instalarea hiperglicemiei,

realizând o insulinosecreție de aproximativ 7—10 ori mai mare față de secreția bazală. Aceasta are tendință la scădere în următoarele 5—10 min, după care se produce cea de a doua descărcare de insulină, amplă și de lungă durată. Faza a doua a insulinosecreției are la bază atât eliberarea stocului preexistent de insulină, cât și activarea enzimelor implicate în sinteza și secreția insulinei nou-formate. În general, hipersecreția de insulină este rapidă și proporțională cu concentrația glucozei din sânge. La concentrația de 4—6 g/l glucoză sanguină, insulinosecreția bazală de 10—70 μU/ml poate crește de 10—30 de ori față de valorile de bază. Revenirea la normal se realizează la scurt timp (câteva minute) după scăderea glucozei din sânge. În felul acesta, debitul insulinosecreției este adaptat în permanență la conținutul glucozei sanguine, pentru a menține glicemia constantă la o valoare medie de 0,9—1 g/l. Creșterea glucozei din sânge determină prin reacții de *feed-back* stimularea secreției de insulină și invers, în vederea restabilirii echilibrului glicemic. Reacțiile pancreatice corectoare se produc prin două mecanisme:

— prin acțiunea directă a glucozei sanguine asupra celulelor beta-insulare secretoare de insulină;

— prin mecanism neuro-reflex, cu participarea centrilor glicoreglatori hipotalamici și a nervilor insulinosecretori vago-simpatici.

Reglarea umorală directă este mai importantă decât cea reflexă. Ea ține de marea sensibilitate a insulelor pancreatice față de glucoză.

Transplantarea pancreasului în regiunea gâtului la nivelul vaselor carotido-jugulare reduce hiperglicemia câinelui diabetic și nu provoacă hipoglicemie la animalul normal, deși i se dublează țesutul secretor pancreatic. Secreția de insulină se adaptează deci la conținutul în glucoză al sângelui în afara oricărei participări nervoase, pe cale exclusiv umorală.

În afara glucozei, alți produși de digestie, ca aminoacizii și acizii grași, sunt capabili să stimuleze secreția de insulină. Dintre aminoacizi, arginina și lizina posedă proprietăți insulinosecretoare. Acțiunea lor este mai puternică pe fondul hiperglicemiei și constă, de fapt, în potențarea efectelor stimulante ale glucozei. Hormonii gastro-intestinali (gastrina, secretina, colecistokinina și GIP) stimulează moderat secreția de insulină. Însăși insulinemia este un factor de autoreglare a insulinosecreției prin *feed-back* negativ. Secreția zilnică variază în jurul a 40 U.I.

Reglarea nervoasă este asigurată neuro-reflex de inervația simpatico-parasimpatică a pancreasului, dependentă de plexul solar.

În timp ce stimularea nervilor vagi activează insulinosecreția, simpaticul acționează în sens inhibitor. La rândul lor, vagii transmit impulsuri activante de la nivelul centrilor insulinosecretori din nucleul ventrolateral al hipotalamusului. Reglarea nervoasă centrală, deși nu este indispensabilă, asigură secreția „psihică" de insulină. Ca factori umorali ai reglării nervoase vegetative, participă acetilcolina în sens activator și catecolaminele în sens inhibitor, prin intermediul receptorilor alfa-adrenergici, IP_3 și calciului și a beta-receptorilor adrenergici prin cAMP.

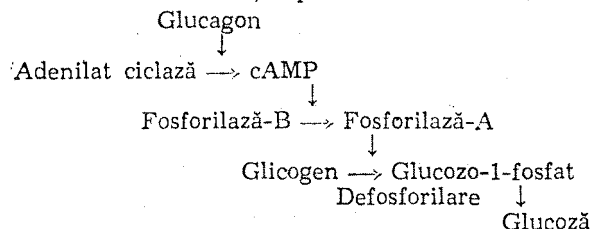
13.5.2. GLUCAGONUL

Glucagonul este cel de al doilea hormon pancreatic ce participă la reglarea echilibrului glicemic în sens hiperglicemiant. Încă de la primele încercări de utilizare a extractelor pancreatice în scop terapeutic, s-a remarcat că efectele hipoglicemiante nu apăreau imediat, ci erau precedate de o scurtă fază hiperglicemică. Ipoteza existenței unui posibil alt factor pancreatic decât insulina a fost confirmată de Burger, care a izolat în 1930 glucagonul, prevăzut cu acțiuni hiperglicemiante și glicogenolitice. Ulterior, Staub (1950) i-a stabilit greutatea moleculară, de 3 485 de daltoni, și structura chimică, precizând că este vorba de un polipeptid format din 29 de aminoacizi. În ceea ce privește originea glucagonului, numeroase fapte experimentale au dus la concluzia că el este secretat de celulele alfa ale insulelor Langerhans, dintr-un precursor (preproglucagon), care conține glicentin, în afară de glucagon, cu rol necunoscut încă. Astfel, extractul de pancreas prelevat de la animale tratate în prealabil cu aloxan (în vederea distrugerii celulelor beta) prezintă numai efecte hiperglicemiante. Administrarea clorurii de cobalt, din contră, distruge selectiv celulele alfa, lăsând intactă secreția beta-insulară. La rândul lor, tehnicile imunofluorescente au precizat sediul secreției de glucagon la nivelul celulelor alfa, cu localizare predominantă în coada pancreasului. În sfârșit, metoda radioimunologică a permis să se deceleze glucagonul în venele pancreatice, alături de insulină. Concentrația sa sanguină este în general mai mică decât a insulinei. Valorile plasmatice bazale variază între 75 și 80 pg/ml.

Acțiuni fizio-farmacologice. Spre deosebire de insulină, glucagonul posedă două principale acțiuni metabolice opuse acesteia. El acționează în sens glicogenolitic și gluconeogenetic, producând efecte hiperglicemiante. Acțiunea glicogenolitică apare evidentă la 0,01 μg pe ficatul izolat de câine. La omul adult, administrarea intramusculară a 1 mg de glucagon provoacă o hiperglicemie marcată în următoarele 30 de minute, care persistă 2—3 ore. Efectul hiperglicemiant este de 30—50 de ori mai puternic decât al adrenalinei și se datorește intensificării glicogenolizei hepatice. În favoarea naturii exclusiv hepatice a hiperglicemiei rezultate pledează faptul că glucagonul este fără efect atât la animalul în prealabil hepatectomizat, cât și la diabetici, cu rezerve de glicogen modeste sau nule la nivelul ficatului. De altfel, acțiunea maximă a glucagonului este obținută în cazul injectării sale în vena portă. *In vitro,* glucagonul activează glicogenoliza numai în cupe de țesut hepatic, nemodificând conținutul în glicogen al musculaturii striate (hormon al eliberării de energie).

După cum se știe, glicogenoliza constă din transformarea glicogenului în glucozo-1-fosfat, cu participarea obligatorie a fosforilazei. În celula hepatică, aceasta se găsește sub formă inactivă, de fosforilază B. În prezența glucagonului, este activată de adenilat ciclaza membranară formatoare de cAMP, ca principal factor de activare a protein kinazei și transformare a fosforilazei-B, inactivă, în fosforilază-A, activă. În felul acesta,

acţiunea glicogenolitică a glucagonului apare mediată la nivelul celular de sistemul adenilat ciclază-cAMP, după cum urmează:



Fenomenul în cascadă astfel realizat, cu participarea cAMP având rol de al doilea mesager, funcţionează ca un sistem amplificator, care face posibilă acţiunea hiperglicemiantă a glucagonului la doze foarte mici.

La rândul său, gluconeogeneza este activată şi după epuizarea rezervelor hepatice de glicogen. Efectul gluconeogenetic se datoreşte activării enzimelor implicate în conversia piruvatului la fosfoenolpiruvat şi transformării unor aminoacizi în glucoză. În paralel, glucagonul creşte extracţia aminoacizilor din sânge de către celulele hepatice şi activează lipaza din adipocite. Participând la procesul de gluconeogeneză, atât aminoacizii, cât şi acizii graşi contribuie la hiperglicemia indusă de glucagon.

Reglarea secreţiei de glucagon. Conţinutul în glucoză al sângelui este de departe cel mai puternic factor de reglare şi control al secreţiei de glucagon. Folosindu-se circulaţia încrucişată ca model experimental, s-a demonstrat că hipoglicemia stimulează secreţia de glucagon, în timp ce hiperglicemia face oficiul invers. Paralel cu creşterea insulinosecreţiei, aportul exagerat de glucide inhibă secreţia de glucagon. Dezechilibrele glicemice declanşează astfel reacţii corectoare cuplate, la care participă ambii hormoni pancreatici. Acestea sunt dominate însă de efectele hipoglicemiante ale insulinei, întrucât pancreatectomia este constant urmată de hiperglicemie şi diabet experimental.

Contrar hiperglicemiei, creşterea aminoacizilor şi în special a alaninei şi argininei după un prânz hiperproteic stimulează secreţia ambilor hormoni pancreatici, pentru a asigura energia necesară sintezei proteice tisulare. În efort, de asemenea, creşte concentraţia glucagonului din sânge de 4—5 ori. Colecistokinina şi gastrina cresc, iar secretina scade secreţia de glucagon.

Intervenţia glucagonului apare mai evidentă la animalele cu diabet aloxanic, decât la cele pancreatectomizate, datorită persistenţei celulelor alfa secretoare de hormon hiperglicemiant.

Componenta umorală a autoreglării secreţiei de glucagon este întregită, ca şi în cazul insulinei, de veriga nervoasă, reprezentată de inervaţia vegetativă simpatico-parasimpatică a pancreasului. Simpaticul este glucagonosecretor, iar vagul inhibă secreţia alfa-insulară de glucagon. La rândul lor, cele două tipuri de fibre vegetative sunt sub controlul centrilor glicoreglatori din hipotalamus, care vor fi discutaţi ulterior.

13.5.3. SOMATOSTATINUL

Somatostatinul este secretat de celulele delta din insulele Langerhans. Ca şi somatostatinul hipotalamic, este un polipeptid format din 14 aminoacizi, cu durată de viaţă scurtă în sângele circulant, doar de 2 minute. Secreţia sa este stimulată de aproape toţi factorii umorali influenţaţi de ingestia alimentelor, începând cu creşterea glucozei, aminoacizilor şi acizilor graşi în sânge şi sfârşind cu concentraţia crescută a unora din hormonii gastro-intestinali (secretina, pancreozimina etc.) eliberaţi sub influenţa alimentelor ingerate.

La nivelul pancreasului, somatostatinul exercită efecte inhibitoare atât asupra secreţiei de insulină, cât şi de glucagon. La nivel gastrointestinal inhibă motilitatea secreţiilor şi absorbţia nutrimentelor, temporizând degradarea şi asimilarea lor.

13.5.4. POLIPEPTIDUL PANCREATIC

Polipeptidul pancreatic, format din 36 de aminoacizi, este secretat sub influenţa alimentelor bogate în proteine de către celulele PP de la nivelul procesului uncinat şi capul pancreasului. Dintre hormonii gastrointestinali, secretina, VIP, GIP şi bombezina stimulează eliberarea sa, iar somatostatinul o inhibă.

Principala acţiune a polipeptidului pancreatic este de inhibare a secreţiei de bicarbonaţi a pancreasului exocrin atât în condiţii bazale, cât şi de activare cu secretină.

Inhibarea secreţiei exocrine pancreatice este dublată de creşterea motilităţii gastrice şi intestinale.

Deşi nu i se cunoaşte rolul fiziologic, polipeptidul pancreatic prezintă mari variaţii în diferite stări patologice. El inhibă absorbţia intestinală.

Eliberarea sa este scăzută în insuficienţa pancreatică şi apare mult crescută în pancreatita cronică şi tumorile de pancreas.

Plasma conţine şi factori de creştere insulin-*like:* IGF-1 (sau somatomedina-C) şi IGF-2 (sau somatomedina-A), prevăzuţi cu acţiuni stimulatoare ale creşterii cartilajelor şi proteinelor tisulare. Ei sunt eliberaţi de somatoliberină (STH), pe care o inhibă prin relaţii de *feed-back* negativ.

13.5.5. REGLAREA GLUCOZEI SANGUINE

Glucoza fiind singurul nutriment utilizat în scop energetic de către creier, retină şi epiteliul germinativ gonadal, menţinerea sa în concentraţii normale este asigurată pe mai multe căi.

Conţinutul în glucoză al sângelui variază între 0,8 şi 0,9 g/l dimineaţa pe nemâncate, pentru ca după mese să crească până la 1,20—1,40 g/l. Sistemele de autoreglare şi control restabilesc echilibrul glicemic în aproximativ 2 ore de la absorbţia hidrocarbonatelor prin reacţiile neuro-endocrino-metabolice, de *feed-back* negativ, cu participarea

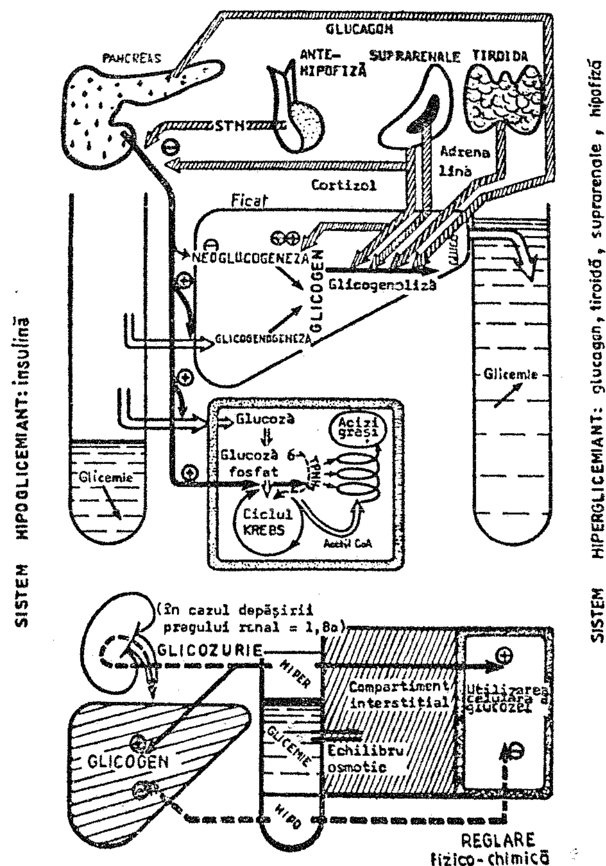


Fig. 422. Factori de reglare a echilibrului glicemic.

insulinei ca principal hormon hipoglicemiant. Fenomene inverse se produc în cazurile de starvare, cu participarea funcției gluconeogenetice a ficatului în vederea formării glucozei necesare menținerii glicemiei în limite normale.

Ficatul, ca principal sistem tampon al glucozei sanguine, depozitează sub formă de glicogen aproximativ 2/3 din glucoza absorbită din intestin după mese sub influența secreției crescute de insulină.

În orele următoare, când scad atât glicemia, cât și insulina din sânge, ficatul eliberează glucoză pentru a restabili echilibrul glicemic.

În felul acesta, sistemul tampon hepatic scade variațiile concentrației glucozei din sânge de aproape trei ori.

La rândul lor, hormonii pancreatici intervin ca principali factori de reglare și menținere a echilibrului glicemic în limite constante. Când concentrația glucozei sanguine depășește valorile normale, secreția de insulină crește, pentru a o reduce la normal. Invers, scăderea glicemiei stimulează secreția de glucagon, prevăzut cu efecte de tip hiperglicemiant (fig. 422).

În condiții normale, deși mecanismul de *feed-back* insulinic este mai important decât cel al glucagonului, acesta din urmă devine dominant în cazurile de consum exagerat glucidic de efort, stres psiho-emoțional etc.

Hipoglicemia exercită efecte stimulante și asupra sistemului nervos simpatic, prin intermediul centrilor glicoreglatori hipotalamici. Adrenalina eliberată din glandele medulosuprarenale, activând glicogenoliza hepatică, va contribui la îndepărtarea hipoglicemiei severe. La efectul hiperglicemiant al glucagonului și adrenalinei se adaugă, în orele și zilele următoare, hormonul de creștere și cortizolul, secretați în exces ca răspuns la hipoglicemia prelungită. O mare parte din glucoza formată prin gluconeogeneză în timpul perioadei interdigestive este folosită pentru metabolismul cerebral. În această perioadă, secreția de insulină scade, pentru a se evita consumul exagerat de glucoză la nivel periferic și a permite utilizarea ei de către creier.

Nu mai puțin importantă este autoreglarea glicemiei în cazurile în care aceasta are tendință la creștere, din cel puțin trei considerente:

a) glucoza crescând, presiunea osmotică a plasmei extracelulare peste valorile normale va cauza deshidratare celulară (diureză osmotică);

b) glucoza fiind substanță cu prag renal de eliminare, concentrațiile înalte de peste 1,8 g/l o vor duce la pierderea prin urină a unei părți din glucoza sanguină;

c) hiperglicemia determinând diureză osmotică poate crea depleție de lichide și electroliți. Principala cauză a creșterii glucozei din sânge rămâne deficitul sau lipsa secreției de insulină. În lipsa acesteia, scăzând utilizarea glucozei și crescând atât mobilizarea, cât și consumul de lipide și proteine, apar dezechilibrele metabolice și funcționale caracteristice diabetului zaharat.

13.6. PARATIROIDELE

Hormonul paratiroidian deține rolul principal la toate vertebratele în menținerea concentrației normale a calciului și fosforului în diversele țesuturi și umori. La om, ionii de calciu și fosfor sunt de importanță fundamentală pentru toate sistemele biologice, începând cu energetica celulară, mediația chimică și excitabilitatea membranară și sfârșind cu osteogeneza, contracția musculară, secrețiile glandulare și coagularea sângelui sau laptelui. Homeostazia lor este asigurată pe cale endocrină, cu participarea obligatorie a hormonului paratiroidian și a calcitoninei, pe de o parte, și a oaselor, tubului digestiv și rinichilor, pe de altă parte,

ca principale teritorii efectoare. Înainte de a prezenta mecanismele hormonale de autoreglare şi control al metabolismului fosfo-calcic, o scurtă trecere în revistă a distribuţiei şi concentraţiilor acestor ioni în organismul uman este necesară.

13.6.1. DISTRIBUŢIA IONILOR DE CALCIU ŞI FOSFOR

Organismul uman adult conţine 1 000—1 100 g calciu, 99% având sediu extracelular, iar 1% fiind intracelular. Cea mai mare parte (aproape 1 kg) se găseşte în matricea oaselor şi numai 1—1,5 g în lichidele extracelulare.

Concentraţia plasmatică normală a calciului este de 9,4—9,5 mg/dl, cu variaţii mici în plus sau în minus între 9 şi 10 mg/dl, ceea ce corespunde la 4,5—5,3 mEq/l sau 2,4—2,6 mmol/l. Aproximativ 50% din calciul plasmatic este ionizat, constituind forma biologic activă, 40% este combinat cu proteinele plasmatice, reprezentând forma nedifuzabilă prin membranele capilarelor, şi 10% se găseşte sub formă complexată de citrat, fosfat sau bicarbonat de calciu, neionizată, dar difuzabilă. Datorită acestui fapt, numai jumătate din calciul existent în plasmă şi lichidele interstiţiale participă la asigurarea funcţiilor sale biologice multiple.

Bilanţul calciului depinde de aportul alimentar, de intensitatea proceselor de absorbţie şi excreţie gastro-intestinală şi renală, precum şi de permanenta mobilizare şi depunere osoasă (fig. 423).

Aportul alimentar zilnic asigură în jurul a 1 000 mg calciu preluate din pâine, ouă, carne, legume, lapte şi derivatele lui etc. Acesta este supus unui intens *turnover* la nivel gastro-intestinal şi renal, reprezentat de procesele de absorbţie şi eliminare continuă. La adult, intensitatea lor medie este următoarea:

Ingestie	1 000 mg
Absorbţie intestinală	350 mg
Secreţie în sucuri digestive	190 mg
Absorbţie din sucuri digestive	170 mg
Pierderi prin fecale	630 mg
Eliminări urinare	170 mg

Din acest bilanţ reiese că doar 1/3 din calciul ingerat se absoarbe la nivel intestinal şi că aproape 2/3 se pierd prin materiile fecale. În general, absorbţia netă a ionilor de calciu nu depăşeşte 100—200 mg pe zi.

Eliminarea calciului pe cale urinară se realizează în acelaşi mod ca cea a sodiului, în funcţie de concentraţia sa plasmatică şi de reabsorbţia tubulară predominant proximală. Când concentraţia ionilor de calciu este mică în sânge, reabsorbţia tubulară creşte până la 98%, iar pierderea pe cale urinară devine infimă. Fenomene inverse se produc în cazul hipercalcemiei.

La rândul său, fosforul se găseşte în plasmă sub două forme de fosfat anorganic: HPO_4^- şi $H_2PO_4^-$. Cele două forme sunt curent exprimate

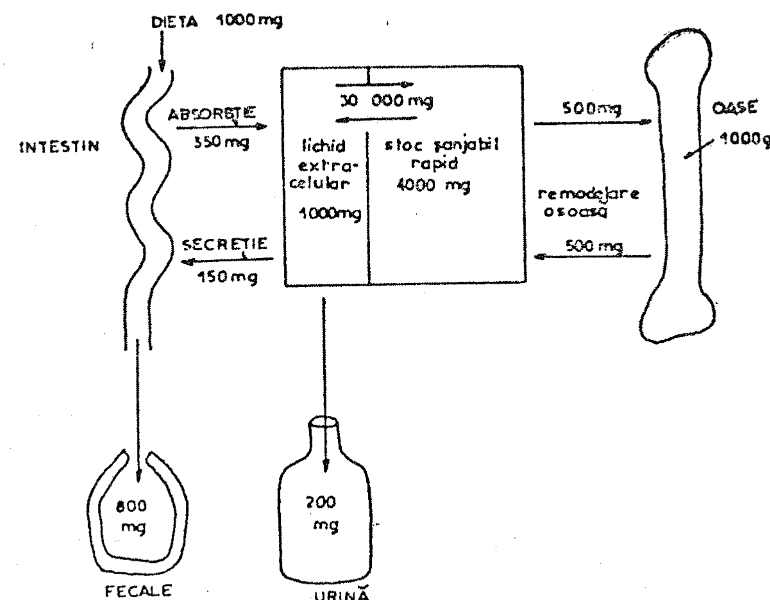


Fig. 423. Turnover-ul zilnic al calciului la om.

în mg de ioni de fosfor, concentraţia plasmatică normală a acestora variind între 3 şi 4,5mg/dl, sau 1—1,45 mmol/l.

Spre deosebire de calciu, absorbţia ionilor de fosfor din intestin este direct proporţională cu ingestia de alimente, rolul principal în reglarea adaptativă a fosfaţilor revenind rinichiului. Cea mai mare parte din fosfaţii de origine alimentară sunt absorbiţi la nivel intestinal şi excretaţi ulterior pe cale urinară.

Fosfaţii, fiind substanţe cu prag de eliminare, nu sunt eliminaţi prin urină când concentraţia lor plasmatică este sub nivelul critic de 1 mmol/l. Când concentraţia critică a fosfaţilor este depăşită, eliminările urinare sunt direct proporţionale cu creşterea concentraţiei plasmatice. În felul acesta, rinichii reglează conţinutul de ioni fosfaţi ai lichidelor extracelulare în funcţie de concentraţia lor plasmatică. Excreţia urinară a fosfaţilor este mult crescută de către hormonul paratiroidian, concomitent cu activarea reabsorbţiei ionilor de calciu. Indiferent de aportul şi eliminarea fosforului, variaţiile calcemiei sunt reduse din cauza participării ţesutului osos la homeostazia fosfo-calcică.

Depunerea şi resorbţia osoasă a calciului. La nivelul oaselor au loc procese permanente de depunere şi resorbţie a ionilor de calciu şi fosfor. Dacă în timpul perioadei de creştere predomină procesele de depunere, la adult şi vârstnic are loc un intens proces de remodelare osoasă, deter-

minat de predominanța resorbției asupra depunerii de calciu. Aproximativ 15% din masa osoasă totală se primenește anual prin procesul de remodelare. Acesta ajustează forma și consistența oaselor la modificările survenite privind gradul lor de uzură și solicitare.

Depunerea sărurilor de calciu și fosfor are loc pe matricea organică formată aproape exclusiv din fibre de colagen și substanță fundamentală, sintetizate de către celulele osteoblaste. Din precipitarea și fixarea sărurilor respective pe suprafața fibrelor de colagen, cu participarea osteocalcinei, rezultă cristalele de hidroxiapatită. Aproximativ 20—30% din sărurile de calciu rămân necristalizate, în stare amorfă, la suprafața oaselor parțial mineralizate, pentru a fi resorbite rapid și deplasate spre lichidele extracelulare. Această fracție ușor mobilizabilă a fost denumită fracția de schimb rapid a calciului *(rapidly exchangeable pool)*, întrucât participă la restabilirea promptă a echilibrului fosfo-calcic ori de câte ori acesta este tulburat.

Cu ajutorul calciului radioactiv s-a stabilit că, deși mari cantități (30—40 g) traversează fracția de schimb rapid, doar 500 mg participă la procesul de remodelare. Un rol important în transferul de calciu revine osteocitelor, care realizează o veritabilă osteoliză osteocitică.

Resorbția ionilor de calciu din oase se datorește activității osteolitice predominante a osteoclastelor, celule multinucleate, bogate în prelungiri „viloase" și lizozomi. Aceștia secretă enzime proteolitice de tipul colagenazei, prevăzute cu acțiuni depolimerizante ale matricei osoase și hidrolaze acide formatoare de acizi citric și lactic. Primele dizolvă componenta organică a țesutului osos, iar acizii realizează solvirea sărurilor minerale. La rândul lor, prelungirile „viloase" fagocitează resturile osoase în vederea digerării lor de către cele două tipuri de enzime lizozomale.

Procesele de formare și resorbție a țesutului osos sunt cuplate și coordonate local cu ajutorul hormonilor stimulatori și inhibitori ai osteosintezei și osteolizei. Din prima categorie, a stimulatorilor osteosintezei, fac parte hormonul de creștere, somatomedina, insulina, androgenii și vitamina D. Ca inhibitori ai formării osoase acționează hormonii corticosteroizi. Din cea de a doua categorie, a activatorilor resorbției de țesut osos, fac parte hormonul paratiroidian, vitamina D_3, cortizolul, hormonii tiroidieni și prostaglandinele. Inhibarea resorbției osoase se realizează cu ajutorul calcitoninei și al estrogenilor. Dintre toți acești factori hormonali, hormonul paratiroidian, calcitonina și metabolitul hidroxilat al vitaminei D_3 participă și la menținerea homeostaziei calcice. Acționând la nivelul organelor implicate în controlul bilanțului mineral, ei asigură distribuția și concentrația normală a calciului în umorile organismului.

13.6.2. HORMONUL PARATIROIDIAN (PTH)

Secretat de cele două perechi de glande paratiroide situate superior și inferior pe fața postero-laterală a lobilor tiroidieni, PTH este cel mai important factor umoral de reglare a metabolismului fosfo-calcic. Existența sa a fost mult timp controversată din cauza relațiilor de intimă vecinătate a paratiroidelor cu glanda tiroidă, deși tabloul clinic (hiper-

excitabilitate neuro-musculară, cu contracții tonico-clonice, spasm laringian, agitație, tahicardie, polipnee, tulburări trofice cutanate, cataractă, căderea părului) și umoral (scăderea calciului și creșterea fosforului seric, alcaloză) al insuficienței paratiroidiene era cunoscut. De abia în 1925, Collip și colab. au putut diferenția efectele biologice ale acestuia de ale hormonilor tiroidieni pe animale cu paratiroidectomii selective. Preparând un extract paratiroidian, autorii sus-citați au evidențiat efectele hipercalcemiante ale acestuia la câinele paratiroidectomizat. Ulterior s-a trecut la izolarea și identificarea fracției active, stabilindu-se că aceasta se găsește într-un precursor polipeptidic format din 115 aminoacizi, ce face oficiul de preprohormon. Din clivarea acestuia la nivel ribozomal rezultă prohormonul respectiv cu 90 de aminoacizi, care este apoi transportat în aparatul Golgi și convertit în PTH propriu-zis, constituit dintr-un singur lanț peptidic cu *84* aminoacizi. Greutatea sa moleculară este la om de 9 500 de daltoni, cu mici variații în funcție de specie. Eliberat în circulație prin exocitoză, PTH realizează o concentrație medie de 0,5 ng/ml. El își datorește activitatea biologică primilor 34 de aminoacizi din lanțul său polipeptidic. Țesuturile periferice îl degradează, scindându-l în mai multe fragmente. Fragmentul peptidic (amino-N-terminal) 1—34 este activ indiferent de originea animală, asigurând peste 75% din activitatea hormonului.

Fragmentele carboxi-C-terminale rezultate din degradarea hormonului sunt inactive. În general, perioada de înjumătățire a activității hormonului nu depășește 10—20 de minute.

Efecte biologice. Principalul efect biologic al PTH este reprezentat de creșterea ionilor de calciu, dublată de scăderea fosfaților în lichidele extracelulare. Administrat la animale sau om, provoacă hipercalcemie progresivă și de lungă durată, însoțită de hipofosfatemie instalată mai rapid decât creșterea concentrației plasmatice a calciului (fig. 424).

Afectarea metabolismului fosfo-calcic de către PTH este consecința influențării în mod diferit a proceselor de resorbție și excreție a ionilor de calciu și fosfor la nivelul oaselor, rinichilor și tubului digestiv.

La nivelul oaselor, PTH determină activarea resorbției de calciu și fosfați în două faze, una rapidă și alta lentă. În prima fază, PTH activează pompa de calciu de la nivelul membranelor osteocitare, care separă țesutul osos amorf de lichidul extracelular, producând permeabilizarea și deplasarea rapidă a sărurilor de calciu din fluidul canalicular osos în osteocit și de aici spre lichidul extracelular de partea opusă. Osteoliza rezultată se realizează fără resorbția fosfaților sau degradarea matricei osoase în această primă fază. Cea de a doua fază are la

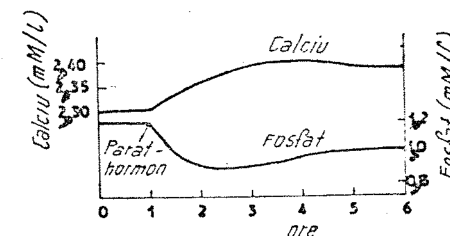


Fig. 424. Efectele parathormonului asupra echilibrului fosfo-calcic.

bază stimularea osteoclastelor și demineralizarea propriu-zisă a oaselor. PTH provoacă atât activarea osteoclastelor existente, cât și formarea de noi osteoclaste din celula primitivă, osteoprogenitoare. Efectul stimulant asupra osteoclastelor este lent și de lungă durată și se însoțește de inhibarea tranzitorie a activității osteoblastelor. Sub influența activității predominante a osteoclastelor se produce hidroliza matricei organice osoase de către colagenază și enzimele lizozomale, urmată de eliberarea și transferul atât al calciului, cât și al fosfatului în lichidele extracelulare. Concomitent, PTH crește fosfataza acidă și producția de acid lactic și, totodată, scade pH, favorizând procesul de resorbție și demineralizare osoasă. Astfel, administrarea prelungită sau hipersecreția de PTH duce la distrugerea zonelor corticale și trabeculare ale oaselor, la eliberarea hidroxiprolinei în lichidele extracelulare și la eliminarea ei urinară, precum și la formarea unor cavități osoase cu conținut bogat în osteoclaste gigante. Efectele osteolitice ale PTH necesită, după cum se va vedea în continuare, prezența unui metabolit specific al vitaminei D_3. Resorbția osteoclastică produsă de PTH este urmată după câteva zile sau săptămâni de un oarecare grad de stimulare compensatoare a osteoblastelor în vederea refacerii țesutului osos.

De altfel, dozele mici de PTH cresc numărul osteoblastelor și sinteza colagenului pe culturi de celule osoase. În condițiile organismului întreg, efectele osteolitice ale PTH predomină asupra celor de depunere osteoblastică, predispunând la osteită fibrochistică, caracteristică fenomenelor de hiperparatiroidism.

Deficitul secretor de PTH din insuficiența paratiroidiană, reducând activitatea osteoclastelor și conținutul în calciu al plasmei, determină fenomene de tetanie latentă sau manifestă, reprezentate de creșterea excitabilității neuro-musculare, spasm laringian, insomnii, anxietate etc.

La nivel renal, PTH exercită efecte duble de activare a resorbției calciului în tubii distali și de inhibare a reabsorbției fosfatului în tubii proximali. Cel de al doilea efect predomină de departe asupra primului.

Efectul fosfaturic al PTH se însoțește de creșterea calcemiei și reducerea calciuriei. În afara acțiunii cuplate asupra balanței fosfo-calcice, PTH crește reabsorbția ionilor de magneziu și hidrogen, în timp ce scade pe cea a sodiului, potasiului și aminoacizilor. PTH inhibă, de asemenea, absorbția bicarbonatului în tubul proximal, de o manieră asemănătoare aceleia a fosfatului. Prin această acțiune se previne apariția alcalozei metabolice, care ar putea rezulta din eliberarea bicarbonatului în timpul disocierii cristalelor de hidroxiapatită din oase. În sfârșit, PTH stimulează la nivelul tubilor renali sinteza metaboliților vitaminei D, cu acțiune asupra resorbției intestinale și osoase. Scăderea fosfaților din plasmă produsă de PTH, ca urmare a efectelor fosfaturice, potențează acțiunea directă a acestuia asupra metabolizării renale a vitaminei D, contribuind astfel la activarea resorbției fosfo-calcice și la creșterea calciului plasmatic.

Deși nu face parte din categoria hormonilor clasici de origine glandulară, vitamina D participă prin derivații săi la reglarea hormonală a

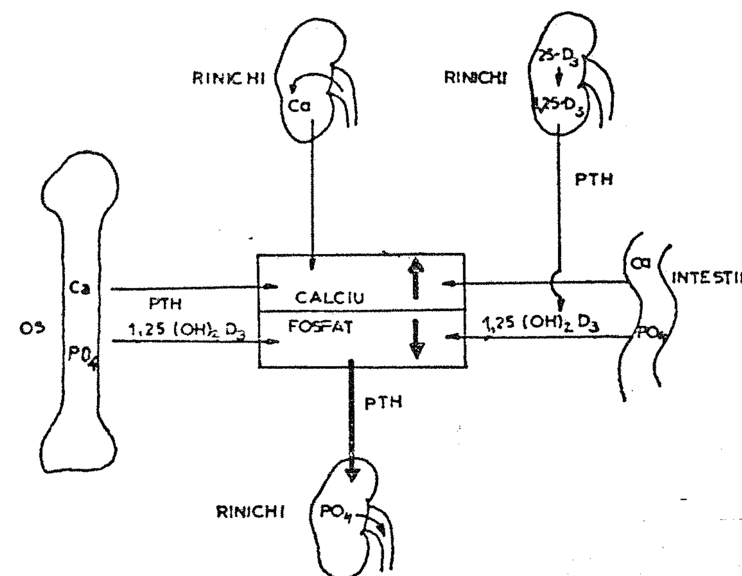


Fig. 425. Influența hormonului paratiroidian (PTH) asupra vitaminei D_3.

metabolismului fosfo-calcic. Mai exact, atât vitamina D_2 (ergocalciferolul) de origine alimentară, cât și vitamina D_3 (colecalciferolul), produsă în piele prin iradierea cu ultraviolete, sunt convertite la nivel hepatic în 25-hidroxicolecalciferol, care, la rândul său, este transformat în 1,25-dihidroxicolecalciferol la nivelul celulelor tubulare renale, cu participarea obligatorie a PTH (fig. 425).

Metabolitul dihidroxilat al vitaminei D_3 în pozițiile 1 și 25 [$1,25(OH)_2D_3$] potențează acțiunea PTH asupra resorbției osoase și crește absorbția intestinală a calciului și fosforului. Așadar, activarea absorbției calciului și fosfatului la nivel intestinal de către PTH se realizează în mod indirect prin intermediul $1,25(OH)_2D_3$. La rândul său, rolul „hormonal" al $1,25(OH)_2D_3$ se datorește formării unei proteine de legare a calciului în celulele epiteliale intestinale. Aceasta preia și transportă ionii de calciu în citoplasma celulară, de unde îi deplasează apoi spre membrana bazală și capilarul sanguin prin difuziune facilitată. Concomitent $1,25(OH_2)D_3$ activează și absorbția de fosfați cuplată cu a calciului, cu participarea ATPazei calciu-dependente de la nivelul marginii „în perie" a epiteliului intestinal.

Deficitul secretor de PTH determinat de creșterea calciului plasmatic este urmat atât de reducerea 1 alfa-hidroxilazei renale și conversiei 25-hidroxicolecalciferolului [$25(OH)D_3$] în $1,25(OH)_2D_3$, cât și de scăderea

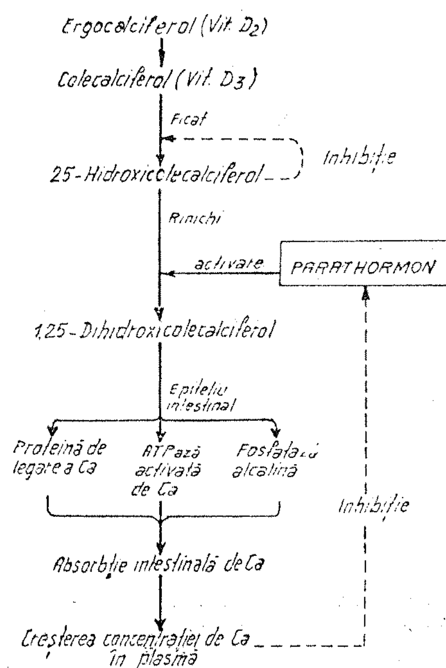


Fig. 426. Rolul hormonului paratiroidian și al 1,25-dihidroxicolecalciferolului în autoreglarea calcemiei.

resorbției calcice intestinale. Fenomene inverse se produc în cazul hipocalcemiei și hipersecreției de PTH. Prin astfel de relații de *feed-back* negativ și pozitiv se asigură rolul vitaminei D_3 în controlul calcemiei (fig. 426).

Cât privește acțiunile directe ale PTH asupra resorbției osoase, acestea se produc prin mecanismul fixării hormonului pe receptorii membranari specifici ai osteoclastelor și stimulării sistemului adenilat ciclază-cAMP. Sub influența acestuia este declanșat fenomenul în cascadă al activării protein kinazelor și fosforilării unei proteine necesare transportului crescut de calciu spre lichidele extracelulare. La rândul său, potențarea efectelor PTH asupra resorbției osoase de calciu de către $1,25(OH)_2D_3$ se realizează prin mecanisme insuficient cunoscute. Nu se știe dacă aceasta îndeplinește rol de cofactor intracelular sau dacă stimulează sinteza unei proteine transportoare în spațiile extracelulare, în vederea resorbției, de o manieră asemănătoare celei intestinale. Sigur este faptul că o mare parte din acțiunile PTH sunt mimate *in vivo* de administrarea cAMP sau a unuia din analogii structurali ai acestuia.

Efectele metabolice multiple ale PTH sunt interpretate în mod diferit de partizanii teoriei osteolitice sau fosfaturice. Primii pun creșterea calciului plasmatic dublată de scăderea fosfaților pe seama resorbției predominante a ionilor de calciu din oase, iar ceilalți o consideră consecința eliminării exagerate de fosfați pe cale urinară. Ambele dezechilibre ionice determină reacții compensatoare locale și generale în vederea restabilirii și menținerii echilibrului fosfo-calcic, cu participarea nu numai a PTH și $1,25(OH)_2D_3$ ca principali factori hormonali hipercalcemianți, ci și a calcitoninei, prevăzută cu acțiuni hipocalcemiante.

Reglarea secreției de PTH. Sinteza și eliberarea PTH sunt dependente de concentrația ionilor de calciu din plasmă. Hipocalcemia stimulează, iar hipercalcemia inhibă secreția hormonului prin mecanismul acțiunii directe a calciului asupra celulelor principale din țesutul glandular paratiroidian. Transplantarea paratiroidelor în orice zonă a corpului asigură în continuare homeostazia calcică.

Efectele reglatoare produse pe cale exclusiv umorală apar evidente la cele mai mici variații ale calciului sanguin. Scăderea acestuia cu doar 1% este suficientă pentru a determina în următoarele 3—5 minute o dublare a secreției de PTH. Dacă hipocalcemia este de lungă durată, țesutul glandular paratiroidian se hipertrofiază compensator de 4—5 ori sau mai mult, în vederea creșterii activității sale secretorii și restabilirii concentrației normale a ionilor de calciu din sânge.

Reacțiile compensatoare de tip hiperplazic și hipersecretor ale paratiroidelor devin maxime în cazul scăderii calciului seric sub 7 mg/dl. Asemenea reacții apar în timpul sarcinii sau lactației ca urmare a consumului crescut de calciu sau a deficitului alimentar din rahitism. Efecte inverse, de tip inhibitor, provoacă hipercalcemia prin mecanismul deprimării țesutului glandular și sintezei de PTH. La aceasta se adaugă intensificarea degradării intraglandulare a hormonului și inhibarea lansării sale în circulație. Asemenea reacții inhibitoare pot produce alimentația bogată în calciu sau vitamine, precum și resorbția osoasă crescută din timpul imobilizării îndelungate.

Inhibarea secreției de PTH devine maximă când concentrația calciului a depășit 11 mg/dl. Ea nu este totală, ci se menține la un nivel bazal scăzut, indiferent de creșterea ulterioară a hipercalcemiei.

Adaosul sau sustragerea ionilor de calciu din lichidele extracelulare, determinând reacții compensatoare inverse ale secreției de PTH, sunt astfel rapid contracarate de efectele metabolice multiple ale acestuia, în vederea restabilirii homeostaziei calcice.

La reacțiile de *feed-back* negativ și pozitiv ale autoreglării secreției paratiroidiene de către variațiile ionilor de calciu din plasmă se adaugă modularea lor de către ionii de magneziu. Hipomagneziemia, de exemplu, reducând sinteza de PTH, inhibă secreția acestuia. Fenomenul nu pare să aibă însă o importanță fiziologică prea mare. Ionii fosfat, de asemenea, nu intervin direct, ci prin intermediul modificărilor produse în concentrația ionilor de calciu. Creșterea fosfaților din plasmă, însoțindu-se de scăderea calciului, determină activarea secreției de PTH și invers, cu consecințele respective asupra eliminării urinare a acestora.

Un oarecare grad de participare la autoreglarea secreției paratiroidiene există și în cazul vitaminei D_3. Metabolitul acesteia, $1,25(OH)_2D_3$,

potențând resorbția osoasă și intestinală a ionilor de calciu, exercită efecte inhibitoare asupra secreției de PTH prin reacții de *feed-back* negativ realizate de excesul de calciu seric.

În general, reacțiile de reglare a secreției de PTH sunt cuplate cu ale calcitoninei, mai ales la copii și tineri. Sensul lor diferă însă, creșterea secreției de PTH produsă de hipocalcemie însoțindu-se de scăderea calcitoninei și invers, pentru a asigura eficacitatea reacțiilor compensatoare de restabilire a echilibrului fosfo-calcic.

13.6.3. CALCITONINA

Calcitonina (CT) este cel de-al doilea hormon implicat în reglarea metabolismului fosfo-calcic. Existența ei a fost sugerată mai întâi de Copp și colab. (1961), ca factor hipocalcemiant eliberat de la nivelul complexului glandular tiro-paratiroidian sub influența ionilor de calciu. Ulterior, Munson și colab. (1963) au precizat originea tiroidiană a acesteia la mamifere, dându-i numele de tirocalcitonină. La pești, amfibieni, reptile și păsări, CT este secretată de glandele ultimobrahiale. La om, secreția de CT este asigurată de celulele C parafoliculare, concentrate în porțiunea centrală a lobilor tiroidieni. Acestea sunt celule relativ mari, situate în țesutul interstițial dintre foliculii tiroidieni și bogate în mitocondrii și mici granule secretoare. Filogenetic, ele derivă din creasta neurală, fiind de natură neuro-ectodermică și fac parte din sistemul APUD. Neoplasmele tiroidiene plecate de la nivelul celulelor parafoliculare secretă adeseori cantități mari de calcitonină.

Din punct de vedere chimic, CT este un polipeptid constituit din 32 de aminoacizi, cu o punte disulfidică între aminoacizii din pozițiile 1 și 7. Structura sa chimică este similară la om, porc și somon, prezentând unele diferențe numai în ceea ce privește secvența aminoacizilor și o greutate moleculară de 3 400 de daltoni.

Ca și în cazul PTH, sinteza CT are loc dintr-un precursor, care conține și un al doilea factor activ, denumit katacalcina, prevăzut cu proprietăți hipocalcemiante, potențatoare ale calcitoninei.

Factorul stimulant major al secreției de calcitonină este reprezentat de creșterea calciului în plasmă. Intensitatea răspunsului secretor variază de la o specie la alta și depinde de nevoia de a preveni hipercalcemia. El este mai intens la animalele care trăiesc în mediul acvatic cu concentrație mare în ioni de calciu.

La om, conținutul plasmei în calcitonină variază între 10 și 100 pg/ml și crește de 2—10 ori după creșterea bruscă a calcemiei cu 1 mg/dl. Răspunsuri mai brutale se obțin la pacienții cu tumori secretante de calcitonină. Ingestia de alimente stimulează, de asemenea, secreția de calcitonină, fără creșterea calciului în plasmă. Acest efect este mediat de unii hormoni gastro-intestinali și mai ales de gastrină. Calcitonina circulantă are o perioadă de înjumătățire de 20—30 de minute, fiind degradată la nivel renal și eliminată pe cale urinară.

Acțiunile sale la mamifere și om sunt numai parțial cunoscute. Efectul major al calcitoninei este scăderea rapidă a calciului plasmatic. Amploarea răspunsului hipocalcemiant este proporțională cu aceea a *turn-over*-ului osos. De aceea, animalele sau persoanele tinere sunt mai afectate decât cele adulte.

Acțiunea hipocalcemiantă a CT se datorește inhibiției proceselor de osteoliză și resorbție de la nivelul osteoclastelor, mai ales când acestea sunt stimulate de PTH. Alterând structura și activitatea demineralizantă a acestora, CT se comportă ca un veritabil antagonist fiziologic al efectelor osteolitice ale PTH. Spre deosebire de inhibarea resorbției din oase, absorbția intestinală și renală a calciului este mai puțin afectată de CT.

Asupra fosfatului, CT acționează ca și PTH, în sensul scăderii sale din plasmă, ca urmare a preluării de către celulele osoase și complexării cu calciu la acest nivel. Hipofosfatemia nu este însă însoțită și de fosfaturie.

Efectele predominant hipocalcemiante ale CT se produc pe trei căi principale:

— reducerea activității osteolitice și înclinarea balanței spre depunere rapidă de calciu în fracția mobilă ușor șanjabilă a osului;

— creșterea activității osteoblastice concomitent cu inhibarea osteoclastelor;

— inhibarea formării de noi osteoclaste din celula primitivă, osteoprogenitoare.

Opunându-se resorbției și efectelor hipercalcemiante ale PTH, calcitonina încetinește procesul de remodelare osoasă la adult. La copil, din contră, CT favorizează primenirea și creșterea țesutului osos, datorită *turnover*-ului mult mai intens al ionilor de calciu. În boala Paget (osteita deformantă), în care activitatea osteoclastelor este accelerată, CT reduce absorbția calciului.

La baza acestor efecte stă activitatea adenilat ciclazei și sintezei de cAMP celular prin intermediul receptorilor membranari. cAMP ca mesager intracelular, favorizând sechestrarea calciului în mitocondrii, reduce concentrația citosolică a acestuia și efluxul din celulele osoase în lichidul extracelular. O acțiune analgezică a fost recent demonstrată.

Reglarea secreției de CT. Este calciu-dependentă, ca și în cazul PTH. Concentrația ionilor de calciu din plasmă controlează secreția de CT printr-un mecanism de *feed-back* invers celui care reglează secreția de PTH. Astfel, creșterea concentrației calciului determină intensificarea secreției de CT. În cazul creșterii cu aproximativ 10% a calcemiei, debitul secretor al CT crește imediat de 3 până la 6 ori. Durata sa este însă mult mai redusă decât a PTH. Din această cauză, reglarea de lungă durată a echilibrului fosfo-calcic este dominată de PTH. Calcitonina participă mai ales la limitarea efectelor osteolitice ale PTH și la refacerea cât mai rapidă a stocului osos de calciu. Acționând ca un sistem integrat, autoreglarea metabolismului fosfo-calcic este asigurată astfel pe cale umorală dublă, cu participarea PTH, pe de o parte, și a CT tiroidiene, pe de alta. Prin intermediul acestora, calcemia reglează calcemia, ca rezultat al propriei lor activități.

13.7. EPIFIZA

Considerată până nu de mult „secretul ruşinos al endocrinologiei", epifiza a devenit obiectul unor cercetări minuţioase de anatomie comparată, histofiziologie, biochimie şi farmacologie de abia în ultimele decenii, după identificarea unor sindroame clinice cu tulburări gonadale dominante (macrogenitosomie) de cauză epifizară.

13.7.1. PARTICULARITĂŢI MORFO-FUNCŢIONALE

La mamifere, epifiza se găseşte la nivelul extremităţii superioare a ventriculului III, între comisura posterioară, îndărăt, şi trigonul habenular, înainte, formând împreună cu organul subcomisural un complex neuro-endocrin periependimar analog celui hipotalamo-hipofizar, denumit complexul epifizo-habenular. La om, glanda este de mărimea unui bob de mazăre şi se prezintă ca un con de pin, situat pe linia mediană, cu baza orientată anterior, de unde şi denumirea de pineală.

În timpul dezvoltării filogenetice, epifiza s-a transformat din organ fotoreceptor (al treilea ochi) în formaţiune secretoare endocrină, inervată în mod predominant de terminaţiile ganglionului simpatic cervical superior, ajunse la glandă atât pe calea plexului carotidian intern şi a reţelei nervoase perivasculare pineale, cât şi a nervilor conarii, în cazul polului caudal.

Inervaţia glandei pineale deşi pare a fi exclusiv vegetativă de natură simpatică, ţesutul glandular prezintă o serie de conexiuni nervoase cu formaţiunile diencefalice, rinencefalice şi mezencefalice învecinate.

Acestea fac posibilă participarea epifizei la reacţiile neuro-endocrine influenţate de rinencefal, pe de o parte, şi de hipotalamus, pe de alta. O mare parte din informaţiile rinencefalice fiind destinate hipotalamusului, aceiaşi stimuli par să activeze simultan atât complexul hipotalamo-hipofizar, cât şi sistemul epifizo-habenular.

Lumina şi întunericul, de exemplu, influenţează ritmul nictemeral al secreţiei epifizare pe cale simpatică, cu participarea căii retino-hipotalamice şi a nucleului suprachiasmatic din hipotalamusul anterior.

Structura internă a pinealei prezintă la om toate caracteristicile histologice şi metabolice ale unui organ glandular activ nu numai în perioada copilăriei, cum s-a crezut iniţial, ci în tot cursul vieţii. Ţesutul parenchimatos glandular este format din celule secretoare de origine neuro-epitelială, denumite pinealocite, dispuse sub formă de lobuli şi prevăzute cu prelungiri perivasculare şi contacte sinaptice realizate de terminaţiile filetelor simpatice postganglionare. Depozitarea calciului în celulele gliale şi stromale perilobulare sub formă de concreţiuni calcare *(corpora arenacea)* nu alterează semnificativ metabolismul şi funcţia secretorie a pinealocitelor. Acestea sunt bogate în serotonină şi mai ales *melatonină*, ca principal hormon epifizar, de natură indolică.

13.7.2. HORMONII EPIFIZARI

Cercetările de biochimie ale pinealei din ultimele trei decenii au precizat căile de formare a melatoninei din serotonină, rezultată, la rândul său, din transformarea triptofanului în 5-hidroxitriptamină, cu ajutorul unor enzime specifice. Prin acetilarea serotoninei (5-hidroxitriptaminei) de către N-acetil transferază se formează N-acetilserotonina, care este transformată de către hidroxiindol-O-metiltransferază (HIOMT) în melatonină (N-acetilmetoxiserotonină). Aceasta a fost descoperită de Lerner şi colab. (1959) în extractele epifizare bovine şi denumită astfel datorită acţiunii puternice de albire a pielii de broască, produsă prin mecanismul contracţiei granulelor pigmentare ale melanocitelor. Dintre derivaţii metoxiindolici rezultaţi din metabolizarea serotoninei şi melatoninei în pineală, mai important pare a fi produsul de dehidrogenare ciclică — tetrahidroharmanul — care face parte din categoria beta-carbolinelor epifizare, incriminate de Farrel (1961) în stimularea secreţiei de aldosteron. Dacă adrenoglomerulotrofina, descoperită de Farrel în epifiză ca un factor aldosteronoeliberator, este derivat indolic sau hormon peptidic, rămâne de stabilit.

Unul din primii hormoni cu structură polipeptidică identificaţi în pineală a fost *arginin-vasotocina*. Aceasta îndeplineşte rol de hormon antidiuretic hipofizar la vertebratele inferioare, inclusiv la păsări, şi numai la mamifere face oficiul de factor hormonal epifizar. Prezenţa sa în pineala bovinelor a fost semnalată mai întâi de Milcu şi colab. (1963) şi confirmată ulterior la porcine, ovine, şobolan, pisică, iepure şi om.

Arginin-vasotocina este un nonapeptid cu structură şi proprietăţi similare cu ale ADH hipofizar.

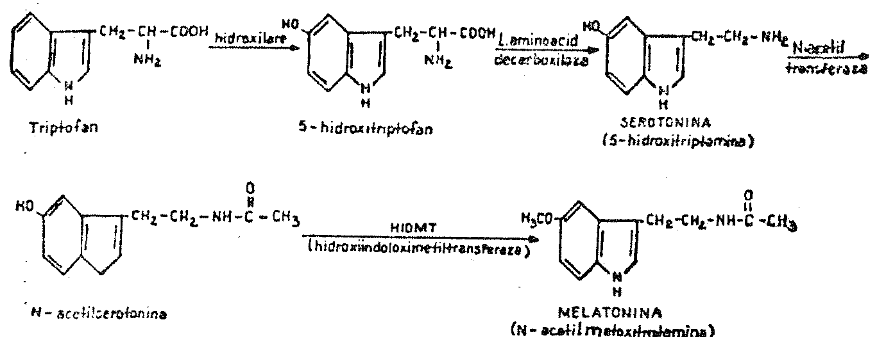
În afară de melatonină şi arginin-vasotocină, epifiza conţine şi alte peptide active, inclusiv angiotensină (Coculescu şi colab., 1977), formată local cu participarea unei enzime de tip reninic, sensibilă la privaţiunea de somn paradoxal, întuneric şi lumină, precum şi la variaţiile presiunii osmotice a sângelui (Haulică şi colab., 1974—1975).

Majoritatea cercetătorilor admit în prezent că epifiza conţine cel puţin două categorii de hormoni: indolici şi peptidici (fig. 427).

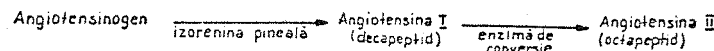
Implicaţii fiziologice. Polimorfismul structural şi biochimic al epifizei este dublat pe plan funcţional de o gamă variată de proprietăţi fiziologice, care diferă de la o specie la alta. La mamifere, glanda pineală nu şi-a uitat total trecutul de organ senzorial şi, deşi nu mai posedă elemente fotosensibile, funcţiile sale sunt dependente de lumină.

Se ştie de mult timp că lumina şi întunericul influenţează, prin intermediul epifizei, dezvoltarea şi funcţiile ciclice ale organelor sexuale. Influenţarea gonadelor de către lumină se realizează prin hipofiză cu ajutorul hormonilor epifizari, ale căror sinteză şi eliberare prezintă mari variaţii nictemerale. Astfel, în timp ce nivelul melatoninei apare scăzut în timpul zilei şi crescut în timpul nopţii, arginin-vasotocina prezintă variaţii diurne inverse cu răsunetul morfo-funcţional corespunzător asupra gonadelor mascule sau femele. Prelungirea perioadei de iluminare zilnică, de exemplu, la şobolanca adultă, determină creşterea greutăţii ovarelor

1. MELATONINA



2. ANGIOTENSINA.



3. VASOTOCINA
(nonapeptid)

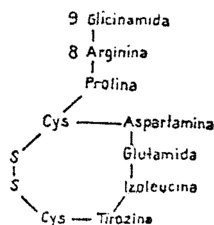


Fig. 427. Biosinteza şi structura chimică a hormonilor indolici şi peptidici epifizari.

şi a predispoziţiei la estru precoce. Lumina continuă poate induce chiar estru permanent la rozătoare.

La masculi, expunerea la lumină de lungă durată produce hipertrofie testiculară, în timp ce întunericul produce involuţia testiculelor. Extirparea pinealei, prevenind atât hipertrofia, cât şi involuţia testiculară, demonstrează participarea acesteia la reglarea activităţii gonadelor. Ajustările ciclurilor reproductive sezoniere se datoresc, la multe mamifere, sincronizării activităţii sexuale cu fazele ciclului solar, pentru a asigura naşterea şi dezvoltarea puilor în sezonul cald. Rolul gonadal al epifizei, întrevăzut de clinicieni şi demonstrat de experimentări, este astfel unanim admis în prezent.

Structura şi funcţiile organelor sexuale primare şi secundare ale mamiferelor sunt sub influenţa activităţii secretorii a glandei pineale. În general, hiperfuncţia epifizară se însoţeşte de pubertate întârziată,

iar hipofuncţia, de pubertate precoce. Punctul de impact al secreţiei pineale cu funcţiile gonadale îl constituie complexul hipotalamo-hipofizar, asupra căruia hormonii epifizari acţionează în sens inhibitor. Atât melatonina, ca principal hormon epifizar, cât şi arginin-vasotocina exercită un puternic efect antigonadotrop, realizat prin intermediul hipotalamusului, ca urmare a inhibării factorului de eliberare a gonadotrofinelor hipofizare. Printr-un mecanism similar, hormonii epifizari inhibă secreţia de ACTH şi de hormon tireotrop, însoţită de scăderea funcţiei secretorii a corticosuprarenalelor şi tiroidei.

După cum se vede, rolul endocrin al epifizei diferă de al celorlalte glande cu secreţie internă. Hormonii indolici (melatonina) şi peptidici (arginin-vasotocina, angiotensina, factorul antigonadotrop, factorul hipoglicemiant, TRH, LRH, somatostatinul etc.) eliberaţi în sânge sau LCR nu acţionează asupra organelor-ţintă periferice, ci prin intermediul funcţiilor nervoase din diencefal şi, mai ales, al complexului hipotalamo-hipofizar. Receptorii sensibili la acţiunea hormonilor epifizari găsindu-se în structurile periventriculare diencefalice, glanda se comportă mai mult ca un „reglator al reglatorilor", decât ca organ de comandă şi control direct al unor teritorii efectoare periferice, cum este teritoriul gonadal (fig. 428).

Spre deosebire de hipofiză, glanda pineală îndeplineşte rol de traductor neuro-chimic cerebral al informaţiilor sosite la nivelul structurilor diencefalice, implicate în procesele de integrare neuro-endocrine. Diverşii stimuli externi (lumină, întuneric, stres etc.) influenţează secreţia epifizară pe cale predominant simpatică, punând în funcţie un mecanism reglator accesoriu, suprapus celui care stă la baza reglării intrinseci, dependentă de factori ai mediului intern. Printr-un astfel de mecanism, epifiza realizează modularea principalelor secreţii neuro-endocrine şi adaptarea lor la condiţiile impuse de mediul extern, îndeplinind rolul unui veritabil ceas biologic. Prin efectele lor neuro-sedative, atât melatonina, cât şi arginin-vasotocina par să contribuie la inducerea fazei paradoxale de somn profund. Pe de altă parte, melatonina este implicată în reproducere, iar sistemul renină-angiotensină în reglarea ingestiei de apă şi a secreţiei de aldosteron.

Reglarea secreţiei hormonale epifizare. Se efectuează pe cale predominant nervoasă, cu participarea sistemului simpatico-adrenergic. Variaţiile determinate de întuneric şi lumină sau de diversele suprasolicitări simpatice influenţează, prin noradrenalina eliberată, procesele de formare şi eliberare a melatoninei.

Integritatea inervaţiei simpatice constituie de altfel condiţia obligatorie a producerii variaţiilor nictemerale ale serotoninei şi melatoninei din epifiză. Simpatectomia chimică, provocată de 6-hidroxidopamină sau reserpină, produce, ca şi gangliotomia simpatică cervicală bilaterală, o veritabilă pinealectomie funcţională, datorită spolierii de noradrenalină a terminaţiilor simpatice epifizare. Ca principal mediator simpatic, noradrenalina stimulează activitatea N-acetil transferazei, favorizând transformarea serotoninei în N-acetilserotonină şi melatonină. În cursul nopţii, conţinutul în noradrenalină al terminaţiilor simpatico-epifizare

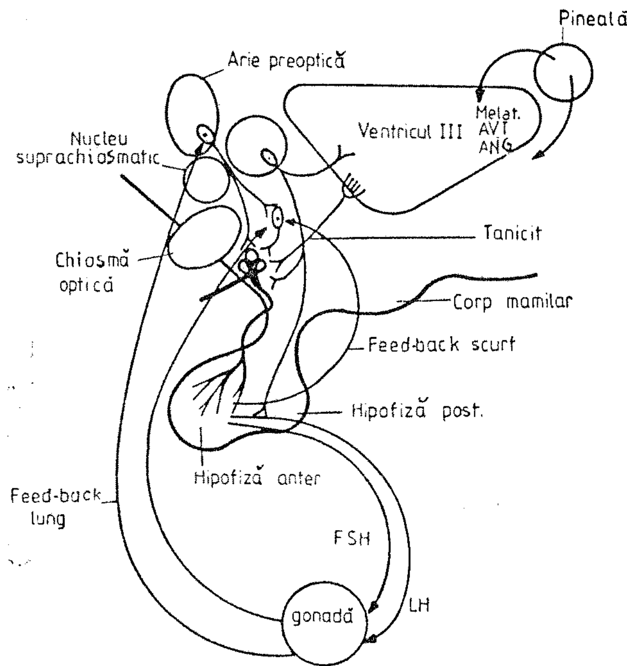


Fig. 423. Influențe epifizare asupra axului hipotalamo-hipofizo-gonadal.

crește, atrăgând după sine activarea biosintezei de melatonină. Odată cu apariția luminii, noradrenalina scade datorită eliberării sale intense, urmată de inactivarea rapidă cu consecință respectivă asupra sintezei de melatonină. Acțiunea stimulatoare a noradrenalinei se realizează prin mecanismul activării adenilat ciclazei membranare și formării de cAMP, necesar sintezei de N-acetil transferază. Conținutul în melatonină al epifizei depinde, în ultimă instanță, de cantitatea de N-acetil-serotonină sintetizată de către N-acetil transferază sub influența noradrenalinei.

Secreția de melatonină este influențată și de hormonii sexuali, prin fenomene de *feed-back* pozitiv și negativ, gonado-pineali. Factorii neuro-umorali de reglare a secreției de arginin-vasotocină și angiotensină sunt insuficient studiați.

13.8. TIMUSUL

Cercetările asupra timusului, ca organ endocrin indispensabil prelucrării și maturării limfocitelor T implicate în imunitatea celulară, au dus la descoperirea unei întregi familii de peptide hormonale timice, denumite inițial timozine.

Timozinele. Dintre acestea, mai bine studiată este timozina alfa-1. Ea se formează din protimozină alfa, este constituită din 28 de aminoacizi și are greutatea moleculară de 3 108 daltoni. Concentrația sa plasmatică crește în perioada inițială a lactației pentru a asigura dezvoltarea imunității nou-născutului, și scade odată cu vârsta. Principala acțiune a timozinei alfa-1 constă în stimularea diferențierii markerilor specifici limfocitelor T de tipul dezoxinucleotidil transferazei, în vederea creșterii răspunsurilor mitogene, proliferării și maturării acestora. Administrarea ei la șoarece crește frecvența reacțiilor mitogene și producerea de interleukină-2 a limfocitelor T.

Spre deosebire de timozina alfa-1, timozinele beta-1 și beta-4 acționează în sens stimulator nu numai la nivel timic, ci asupra măduvei osoase.

În cazul timozinei beta-4 s-au pus în evidență efecte de stimulare și a factorului eliberator de LH hipofizar, cu consecințe funcționale importante asupra funcției de reproducere (dezvoltare ovariană, stimularea ovogenezei etc.).

Timulina. Este un alt hormon timic cu structură peptidică și greutate moleculară mică. Formată numai din 9 aminoacizi, ea se găsește în plasmă legată de zinc. Activitatea sa de stimulare a markerilor de diferențiere se exercită atât asupra limfocitelor T, cât și a limfocitelor B. Timulina crește în oarecare măsură și activitatea celulelor NK *(Natural Killer)*. ACTH și hormonii tiroidieni intensifică secreția de timulină, sugerând posibilitatea unor interrelații între hormonii hipofizari și sistemul imun în stres. Concentrația sa plasmatică este redusă în bolile autoimune, la pacienții cu SIDA și la persoanele subnutrite.

Administrarea timulinei s-a dovedit utilă în lupusul eritematos și poliartrita reumatoidă.

Timopoietina. Este, de asemenea, hormon timic de natură polipeptidică, prevăzut cu capacitatea de a induce diferențierea precoce a timocitelor imunoreglatoare de limfocite T periferice. Ea constituie capul de serie al unei familii de trei timopoietine. Spre deosebire de timopoietina I, care este formată din 49 de aminoacizi și are greutatea moleculară de 5 562 de daltoni, timopoietina III, denumită și tisplenină, fiind secretată de splină este mai puțin studiată. Administrarea timopoietinelor determină creșterea reacțiilor imune și activitatea limfocitelor T *helper*. Activând complexul hipotalamo-hipofizar, timopoietinele stimulează secreția de ACTH și somatotrop, însoțită de creșterea cortizolului plasmatic.

Un *factor umoral timic* diferit de peptidele hormonale menționate, în structura căruia intră doar 8 aminoacizi, a fost recent izolat din timu-

sul de vițel. Acesta crește producerea de interleukină-2 în splină și intensifică activitatea limfocitelor T la nivel celular. Astfel, factorul umoral timic realizează regresia infecțiilor virale și favorizează refacerea parametrilor imuni implicați în reacțiile de apărare imunitară normală.

Deși insuficiente, cunoștințele referitoare la structura și acțiunile hormonilor timici fundamentează conceptul actual de timus ca organ endocrin. Totodată, ele aduc noi dovezi clinico-experimentale în favoarea rolului determinant al timusului în realizarea reacțiilor de neuro-imunomodulare normale și patologice.

14. HORMONII LOCALI

În afara hormonilor circulanți secretați de glandele endocrine clasice, un rol important în autoreglarea marilor funcții dețin hormonii locali, ca produși de sinteză și secreție ai celulelor neuro-glandulare (derivate din crestele neurale) ale sistemului endocrin difuz, paracrin sau APUD. Acesta a fost identificat mai întâi în intimitatea epiteliului gastro-intestinal, pentru ca, ulterior, să i se demonstreze prezența în numeroase alte țesuturi și organe. Celulele paracrine posedă capacitatea de a capta precursori ai aminelor biogene și a-i decarboxila, în vederea formării de peptide prevăzute cu proprietăți stimulatoare sau inhibitoare asupra celulelor din jur (fig. 429). De aici și denumirea de celule APUD *(amine precursor uptake and decarboxylation)* dată de către Pearse (1966) celulelor neuro-glandulare din tubul digestiv, pancreas, plămâni, căi hepato-biliare, uro-genitale etc. Ulterior s-a precizat că și pe alte căi metabolice se pot forma hormoni locali la nivel celular, atât de natură proteică, cât și lipidică.

Asemenea celule formatoare de hormoni locali sunt larg răspândite în întregul organism, reprezentând cea de a treia cale efectoare, alături de căile somato-vegetative și endocrine clasice.

Produșii de secreție ai celulelor neuro-glandulare au structură aminică, polipeptidică sau lipidică.

Din prima categorie fac parte histamina, serotonina, octopamina și alte monoamine biogene.

În cea de a doua categorie au fost incluse toate peptidele biologic active rezultate din metabolismul propriu al diverselor țesuturi periferice și centrale, începând cu hormonii gastro-intestinali, kininele plasmatice și sistemul renină-angiotensină și sfârșind cu peptidele opioide, substanța P, neurotensina, neurokinina și altele. Datorită prezenței și eliberării lor în cantități variabile, multe din organele cu funcții înalt diferențiate, cum sunt creierul, inima sau plămânul, sunt considerate și organe endocrine.

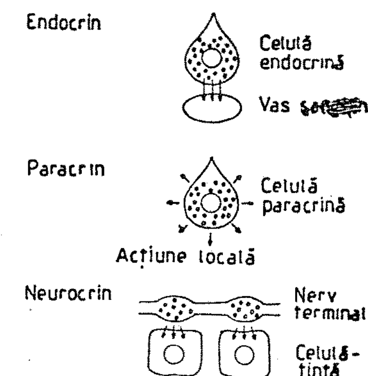


Fig. 429. Modalități diferite de transmisie a semnalelor chimice în organism.

Cea de a treia categorie de hormoni locali este reprezentată de de-

rivații acizilor grași polinesaturați de tipul prostaglandinelor (PGA, PGE, PGF), prostaciclinelor, tromboxanilor și leucotrienelor. În majoritatea celulelor APUD coexistă hormoni peptidici cu monoamine biogene (histamina, dopamina, serotonina), produși care sunt eliberați împreună, fie în circulație, cu rol endocrin, fie în spațiul interstițial, cu rol paracrin. Ipoteza sistemului APUD are meritul de a semnala și argumenta originea comună a celulelor care asigură atât controlul nervos, cât și endocrin al organismului, precum și existența acelorași factori umorali în țesuturile: nervos, gastro-intestinal, miocardic, pulmonar, renal etc.

În același timp, această ipoteză oferă o mobilitate conceptuală în ceea ce privește potențialul multifuncțional al hormonilor APUD. De exemplu, peptidele opioide pot acționa ca neurotransmițători în sistemul nervos central sau periferic, ca hormon tradițional (clasic) după eliberarea din hipofiză și medulosuprarenală sau ca hormon paracrin în tractul gastro-intestinal.

În timp, denumirea de sistem neuro-endocrin difuz a fost criticată, întrucât nu toate celulele APUD au origine neuro-ectodermală. Astfel, sistemul de celule APUD gastro-intestinale este tipic endocrin, atât din punct de vedere histologic, cât și embriologic (nederivând din crestele neurale), mai adecvat fiind termenul de sistem endocrin difuz. Cu toată lipsa unui sistem cuprinzător de clasificare unanim acceptat, care să satisfacă din punct de vedere embriologic, morfologic și funcțional (situație justificată de altfel prin existența reală și frecvent greu de delimitat a interpătrunderii sau răspândirii difuze a celulelor cu potențial secretor endocrin), se poate considera că sistemul APUD prezintă o componentă centrală și o alta periferică, ambele eliberatoare de factori hormonali comuni sau proprii teritoriului respectiv, prevăzuți cu acțiuni modulatoare locale sau la distanță.

14.1. MONOAMINELE BIOGENE

Dintre monoaminele biogene, mai bine cunoscute sunt histamina și serotonina.

Histamina este larg răspândită în aproape toate țesuturile regnului animal. Concentrația sa variază în funcție de specie și țesut. Cele mai mari cantități au fost găsite la iepuri (1—5 μg/ml sânge), iar cele mai reduse la câine (0,001—0,04 μg/ml sânge). Pisica, cobaiul și omul prezintă valori intermediare (0,02—0,08 μg/ml sânge). Pielea, mucoasa gastro-intestinală și plămânii conțin cele mai mari cantități de histamină la om. Principalul loc de sinteză, stocare și eliberare este mastocitul din adventicea vaselor sanguine. În afara histaminei mastocitare există și un stoc tisular nemastocitar de histamină. Acesta a fost identificat în mucoasa gastro-intestinală și țesutul nervos cerebral.

Sinteza histaminei se realizează prin decarboxilarea histidinei cu ajutorul histidin decarboxilazei, care folosește piridoxal fosfatul drept

coenzimă. Eliberarea sa din granulele mastocitare este determinată de către numeroșii factori de agresiune tisulară, începând cu infecțiile, arsurile și reacțiile de hipersensibilitate mediată și sfârșind cu extractele proteice, veninurile și alte substanțe cu greutate moleculară mare (dextran, polivinilpirolidonă, curarizante, unele antibiotice etc.). Degranularea mastocitelor ca principală etapă a eliberării de histamină este calciu-dependentă. În cazul terminațiilor neuronale, eliberarea histaminei apare condiționată de depolarizarea membranară.

Acțiunile fizio-farmacologice ale histaminei sunt multiple. Ele se realizează prin intermediul a două tipuri de receptori histaminici, H_1 și H_2. Spre deosebire de receptorii histaminici de tipul H_1, care stau la baza efectelor bronhoconstrictoare, uterine, intestinale și vasodilatatoare periferice, receptorii H_2 sunt implicați în acțiunile gastrosecretorii. Acestea sunt utilizate în explorarea funcției secretorii a stomacului, descrisă la capitolul de fiziologie digestivă. Efecte secretagoge exercită histamina și la nivelul glandelor salivare și lacrimale, pancreasului, bronhiilor, intestinului și medulosuprarenalei.

Ca mediator chimic potențial al fibrelor senzitive histaminergice, histamina endogenă participă la producerea reacțiilor reflexe de axon și la apariția senzației de durere.

În calitate de hormon local, histamina mastocitară și nemastocitară contribuie la mecanismele de reglare a circulației din cursul reacțiilor hiperemiante de apărare tisulară normală și patologică. Participarea ei a fost demonstrată atât în manifestările alergice locale și generale, cât și în fenomenele adaptative de tipul hiperemiei din efortul fizic, hipertermiei, inflamației etc. Tot ca hormon local, histamina stimulează musculatura netedă gastro-intestinală, bronșică și uterină, precum și unele secreții glandulare (gastrică, intestinală, pancreatică, salivară, lacrimală etc.).

Activarea receptorilor histaminergici produce modificări ale conținutului în nucleotide ciclice intracelulare. Prin intermediul receptorilor H_1 blocați de antihistaminicele clasice, histamina activează adenilat ciclaza membranară, determinând acumularea de cAMP la nivel celular. Se pare că prin același mecanism se realizează efectele de tip H_2 (gastrosecretorii), inhibate de burimamidă și metiamidă.

La nivel central, histamina îndeplinește atât rol de mediator chimic hipotalamic, cât și modulator al activității și metabolismului cerebral. Activarea adenilat ciclazei de către histamină a fost observată în hipocamp, hipotalamus și neocortex. Unele antidepresante par să acționeze prin blocarea adenilat ciclazei sensibile la histamină.

Inactivarea histaminei endogene și exogene se realizează fie prin metilare, cu ajutorul imidazol N-metil transferazei prezente în cantități mari în mucoasa gastrică, fie prin dezaminare oxidativă, de către histaminaza (diaminoxidaza) tisulară sau plasmatică. Aceasta din urmă este crescută în cursul sarcinii.

Serotonina, enteramina sau 5-hidroxitriptamina, îndeplinește ca și histamina criterii atât de substanță neurotransmițătoare, cât și de hor-

mon local. Faptul apare firesc dacă se au în vedere similitudinile ultrastructurale dintre celulele nervoase şi endocrine, prevăzute în ambele cazuri cu proprietăţi secretoare. Principalele surse de serotonină la mamifere sunt celulele enterocromafine din mucoasa gastro-intestinală, mastocite şi ţesutul nervos cerebral. Spre deosebire de mastocite, care sunt capabile să producă serotonină, trombocitele fac doar oficiul de transport al acesteia.

Sinteza serotoninei rezultă din hidroxilarea triptofanului, urmată de decarboxilare. Blocarea triptofan hidroxilazei de către para-clorofenilalanină determină depleţie de serotonină şi insomnie. Spre deosebire de enzima hidroxilantă formatoare de 5-hidroxitriptofan, decarboxilaza acestuia (5-HT decarboxilaza) nu are caracter limitant. Stocarea la nivel celular se face în prezenţa ATP sub formă de vezicule granulare uşor degradabile de către reserpină şi derivaţii săi. Pe această cale, reserpina provoacă depleţie nu numai de catecolamine, ci şi de serotonină. Eliberarea este calciu-dependentă atât în cazul celulelor enterocromafine şi al mastocitelor, cât şi al neuronilor serotoninergici.

Acţiunile fizio-farmacologice ale serotoninei sunt numeroase şi se produc prin intermediul receptorilor serotoninergici. Aceştia sunt de două tipuri: S_1 şi S_2. În timp ce receptorii S_1 sunt responsabili de efectele vasodilatatoare ale serotoninei din teritoriile muscular şi cutanat, receptorii S_2 sunt vasoconstrictori arteriali şi venoşi în teritoriile splanhnic şi pelvin. Pe această bază s-au introdus substanţele blocante de receptori S_2 de tipul ketanserinei în tratamentul hipertensiunii arteriale. Cele două tipuri de receptori serotoninici au fost identificate şi la nivelul plachetelor, sistemului nervos, tubului digestiv şi altor teritorii efectoare. Prin intermediul acestora, serotonina provoacă efecte de tip excitator sau inhibitor la nivelul diverselor ţesuturi şi organe.

Dacă efectele vasculare diferă în funcţie de teritoriul vascular, asupra musculaturii netede digestive, uterine şi bronşice exercită în mod constant acţiuni stimulante. Concomitent cu creşterea motilităţii gastrointestinale, serotonina provoacă bronhoconstricţie şi vasodilataţie în segmentul cefalic şi roşeaţa feţei, caracteristică sindromului carcinoid (hipersecretor de serotonină). Fenomene similare de eliberare crescută a serotoninei au loc în cazurile de agresiune mastocitară şi agregare plachetară. Serotonina astfel eliberată participă la reacţiile tisulare locale de tip capilaroconstrictor, contribuind la realizarea timpului vascular al hemostazei fiziologice.

Ca produs de secreţie a celulelor paracrine din tubul digestiv, căile biliare, pancreatice şi respiratorii, serotonina îndeplineşte rol de hormon local şi la distanţă, prevăzut cu acţiuni predominant activatoare ale contractilităţii şi secreţiilor respective. Efectele musculotrope ale serotoninei sunt antagonizate de metisergid, LSD, ciproheptadină etc.

La nivel central, serotonina este implicată în realizarea diverselor activităţi comportamentale. Un rol sigur deţine în geneza somnului cu unde lente, întrucât administrarea de precursori ai serotoninei induce

somnul, iar inhibarea sintezei acesteia cu para-clorofenilalanină determină insomnie (Jouvet, 1972). Efecte inhibitoare exercită serotonina şi asupra structurilor simpatice şi căilor nociceptive cerebro-spinale. Echilibrul serotonină-catecolamine cerebrale asigură menţinerea presiunii sanguine, temperaturii corporale, ingestiei de alimente şi activităţi psihoafective în limite normale. Numeroase cercetări clinico-experimentale din ultimii 20 de ani indică existenţa unei corelaţii semnificative între comportamentul agresiv, autodistructiv (autoagresiune) şi suicidal, pe de o parte, şi concentraţiile scăzute la nivel central ale serotoninei, dopaminei şi metaboliţilor acestora, pe de altă parte. Subiecţii care prezintă alterări cu localizare paleocorticală a *turnover*-ului metabolic al aminelor biogene se constituie ca un „grup de risc" din acest punct de vedere. Participarea serotoninei la elaborarea diferitelor forme de activitate neuro-psihică este sprijinită atât de efectele antidepresive ale imipraminei şi iproniazidei, ca inhibitori ai inactivării sale de către MAO, cât şi de proprietăţile halucinogene ale blocării receptorilor serotoninici din creier de către derivaţii acidului lisergic.

În afara serotoninei, la nivel cerebro-spinal există şi alţi derivaţi activi ai triptofanului. Dintre aceştia fac parte triptamina, 5-metoxitriptamina şi melatonina (ca hormon pineal). Triptamina şi 5-metoxitriptamina se găsesc mai ales în mezencefal. Concentraţia 5-metoxitriptaminei este crescută în LCR al bolnavilor de schizofrenie acută şi manie, iar administrarea sa intracisternală produce catatonie.

Octopamina se găseşte în majoritatea organelor prevăzute cu inervaţie simpatică, cu rol neprecizat încă. Ea este sintetizată din tiramină cu ajutorul dopamin beta-hidroxilazei şi stocată în veziculele celulelor cromafine simpatice, reprezentând 5—10% din conţinutul total de catecolamine. Eliberarea sa are loc simultan şi în aceleaşi condiţii cu catecolaminele din teritoriile presinaptice, sugerând rolul acesteia de cotransmiţător sau modulator al mediaţiei chimice simpatico-adrenergice. Localizarea subcelulară a octopaminei la nivelul terminaţiilor simpatice nu exclude posibilitatea rolului său de fals mediator simpatic.

14.2. HORMONII LOCALI PEPTIDICI

Perfecţionarea continuă a tehnicilor de purificare, identificare şi caracterizare a peptidelor biologic active a contribuit substanţial la cunoştinţele actuale despre hormonii locali de natură peptidică. O mare parte dintre aceştia au fost prezentaţi deja, ca principali factori de autoreglare locală şi generală a circulaţiei, digestiei, excreţiei etc.

În cele ce urmează vor fi expuse principalele implicaţii funcţionale privind sistemul renină-angiotensină, sistemul kininogenaze-kinine, hormonii gastro-intestinali, sistemul opiat endogen, substanţa P, neurotensina şi factorul natriuretic atrial.

14.2.1. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ

Sistemul renină-angiotensină (SRA) este unul din cele mai cunoscute componente ale sistemului APUD, cu roluri majore în reglarea hidroelectrolitică și cardio-vasculară a organismului. Au trecut aproape 100 de ani de la descoperirea reninei de către Tigerstedt și Bergman (1898) și cercetările privind implicațiile funcționale ale SRA atât de origine renală, cât și extrarenală reprezintă în continuare una din „zonele fierbinți" atât ale studiilor experimentale de fiziologie, cât și ale fiziologiei clinice. Având în vedere că SRA de origine renală a fost expus la capitolul Fiziologia aparatului excretor (biosinteza componentelor sistemului, roluri, reglare), vom prezenta mai întâi succint SRA sistemic, de origine predominant renală, insistând asupra acțiunilor fiziofarmacologice ale angiotensinei II active. Acesta este un sistem enzimatic cu rol hormonal circulant, prevăzut cu acțiuni periferice și centrale bine cunoscute. Angiotensina II circulantă, ca produs final al SRA, este considerată un veritabil „hormon al homeostaziei hidroelectrolitice" intervenind în reglarea aportului și eliminării de apă și electroliți. Efectele sale sunt datorate atât acțiunilor la nivelul musculaturii netede vasculare inclusiv renale, cât și la nivelul relațiilor funcționale ale SRA cu corticosuprarenala, medulosuprarenala, structurile nervos-centrale, hipofiza și epifiza. Menținerea homeostaziei circulatorii se realizează prin efecte vasoconstrictoare intense și generalizate, asociate cu cele de conservare a apei și sodiului în organism.

Sintetic, funcțiile SRA ca sistem enzimatic formator de angiotensină II activă la nivelul diverselor țesuturi periferice cuprind următoarea enumerare:

a) Angiotensina II stimulează puternic contracția mușchiului neted vascular arterial, cu răspuns presor sistemic (de 40—50 de ori mai puternic decât al noradrenalinei), prin acțiune atât directă asupra fibrei musculare pe receptori specifici (Ai), cât și indirect, prin blocarea recaptării de noradrenalină de către terminațiile nervoase simpatice. Efectul asupra circulației venoase este mai slab, datorită densității scăzute a receptorilor angiotensinici. Acțiuni hipertensoare ale angiotensinei au fost obținute și după administrarea centrală în circulația cerebrală sau intracerebro-ventricular; aria postrema bulbară, mezencefalul și hipotalamusul sunt considerate zone ale acțiunii presoare centrale determinate de peptid prin activarea unui mecanism adrenergic.

În cadrul acțiunii vasoconstrictoare generalizate, angiotensina intervine și în autoreglarea fluxului sanguin renal și a filtrării glomerulare în limitele variației valorilor presiunii arteriale cuprinse între 80—200 mmHg. În cazul în care SRA circulant are o activitate exagerată, ca urmare a ischemiei cronice a parenchimului renal, este posibilă apariția hipertensiunii.

b) Prin acțiune directă asupra zonei glomerulate a corticosuprarenalei, angiotensina stimulează biosinteza de aldosteron, cu care se află în relație de *feed-back*.

În același timp, peptidul angiotensinic activează și celulele cromafine ale medulosuprarenalei și, în consecință, determină eliberarea de catecolamine atât prin mecanism direct, cât și pe cale indirectă nervoasă centrală (după cum se va vedea mai jos).

c) Angiotensina II este un modulator al transmisiei nervoase parasimpatice și mai ales simpatice. Ea stimulează eliberarea de acetilcolină atât la nivelul celulelor ganglionare și terminațiilor nervoase colinergice periferice, cât și în sinapsele centrale. De asemenea, facilitează transmiterea simpatică prin acțiune pre- și postsinaptică, crescând sinteza și eliberarea de noradrenalină la nivelul atât al ganglionilor simpatici și al terminațiilor postganglionare adrenergice, cât și la nivel central.

La aceste efecte se adaugă acțiunea angiotensinei la nivelul terminațiilor nervoase simpatice, de potențare adrenergică prin mecanismul inhibării procesului de recaptare neuronală a mediatorilor simpatici.

Acțiunile stimulatoare cardiace ale angiotensinei sistemice (ca factor inotrop și cronotrop pozitiv) sunt, de asemenea, mediate în mare măsură de terminațiile nervoase postganglionare adrenergice.

d) Angiotensina circulantă stimulează eliberarea atât de ADH neurohipofizar, cât și de ACTH adenohipofizar; ultima acțiune se realizează prin intermediul CRF hipotalamic ca activator al eliberării de hormon adrenocorticotrop.

e) Angiotensina activează comportamentul dipsogenic și ingestia de apă prin mecanismul stimulării organului subfornical periventricular și a centrului hipotalamic al setei.

SRA, deși este bine reprezentat la nivelul țesutului renal, asigurând suficiente cantități de angiotensină II circulantă în organism, acest sistem se află răspândit și în alte țesuturi și organe ca: vase, cord, glandă suprarenală, creier și glande anexe (hipofiză și epifiză), glandă submaxilară, uter, placentă, lichid amniotic etc. Acestea conțin toți factorii necesari sintezei locale de angiotensină (Ang) II activă (fig. 430).

Îndeplinind toate criteriile de reprezentare (biologice, chimice și radioimunologice) ale unui sistem hormonal local, sistemul intrinsec renină-angiotensină a fost recunoscut ca o entitate distinctă, proprie diverselor țesuturi și organe, iar angiotensina II a căpătat statut și de hormon local. Astfel a apărut noțiunea de SRA tisular cu rol paracrin și autocrin.

O importanță aparte prezintă SRA de origine cerebrală și cardiovasculară. Existența sistemului renină-angiotensină de origine cerebrală a fost demonstrată pentru prima dată de către Ganten și colab. (1970), pe de o parte, și de Fischer-Ferraro și colab. (1970), pe de altă parte, în numeroase structuri nervoase: scoarță cerebrală, trunchi cerebral și hipotalamus. Extinzând cercetările la nivelul altor structuri centrale, colectivul nostru a semnalat prezența SRA în glandele anexe cerebrale, hipofiză și epifiză. Alături de acțiunile angiotensinei circulante la nivelul sistemului nervos și glandelor anexe (efect dipsogenic, stimularea eliberării de ADH și ACTH), SRA intrinsec cerebral are propriile sale acțiuni și roluri, similare și diferențiate. Există un volum imens de date care

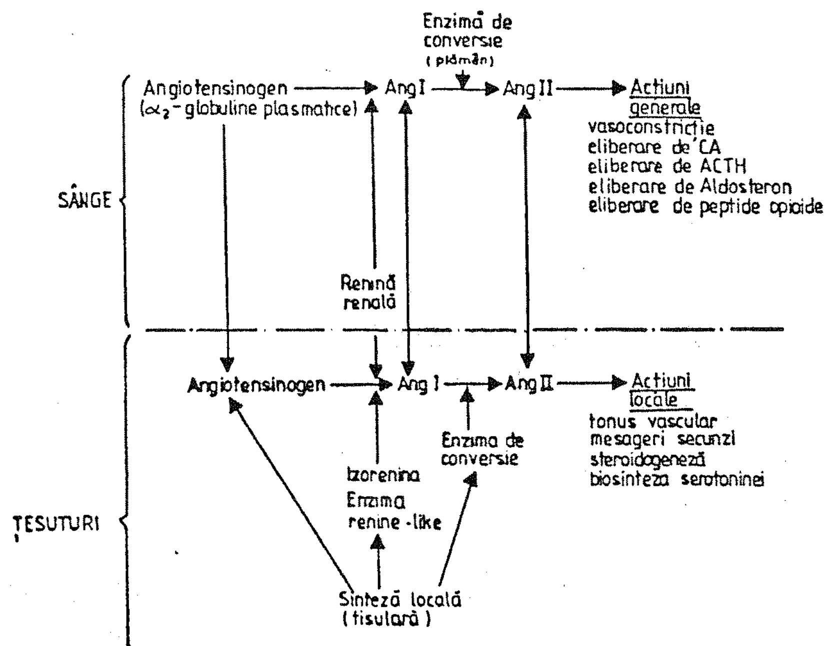


Fig. 430. Sistemul renină-angiotensină sanguin și tisular.

pledează pentru angiotensina II cerebrală ca având rol atât de neurotransmițător local, cât și de neurohormon, cu acțiune modulatoare de tip „acord fin" (tuner) a diferitelor procese fiziologice centrale. Distanța dintre zonele de eliberare și receptori fiind mai scurtă decât pentru Ang II sistemică, acțiunile sunt mai rapide.

Enumerativ, Ang II din creier are cel puțin patru roluri, și anume:

a) Rol de hormon presor și reglator al homeostaziei hidroelectrolitice (reglarea volumelor lichidiene ca răspuns la hipovolemie), cu implicații în controlul presiunii arteriale și boala hipertensivă.

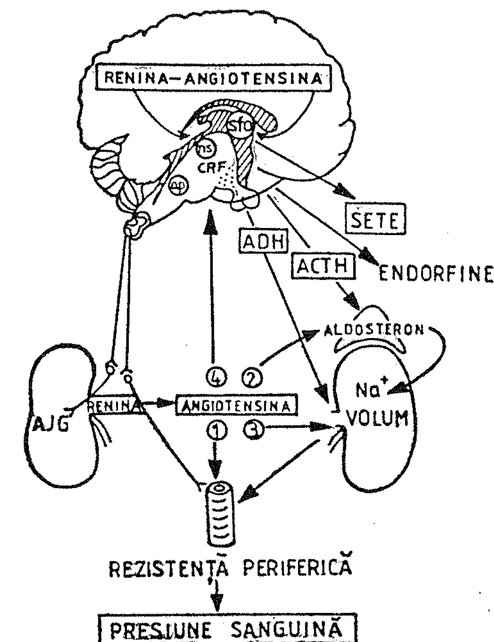
b) Rol în eliberarea unor hormoni hipofizari (ACTH, ADH, prolactină, ocitocină) și în reproducere (ciclul menstrual).

c) Rol de neurotransmițător sinaptic, interacționând cu serotonina, catecolaminele, prostaglandinele, peptidele opioide și alte peptide.

d) Rol în modularea unor funcții nervoase înalte, asociate actelor comportamentale: motivația (setea, durerea), memoria, posibil învățare și controlul motricității.

Există date care sprijină rolul Ang II cerebrale ca factor de men nere atât a echilibrului ionic neuronal, prin activarea ATPazei membr nare, cât și a balanței hidroelectrolitice generale, prin acțiunile ADF

Fig. 431. Efecte centrale și periferice ale SRA. AJG, aparat juxtaglomerular. sfo, organ subfornical. ns, nucleu supraoptic. ap, aria postrema. 1, 2, 3, 4, acțiunile angiotensinei.



eliberatoare și dipsogene, acționând conjugat cu sistemul renină-angiotensină periferic (fig. 431).

Ambele sisteme se completează reciproc prin intermediul verigilor reno-corticosuprarenale (modularea filtrării glomerulare și secreției de aldosteron) și hipotalamo-hipofizare (eliberarea de ADH și ingestia de apă), ducând la creșterea cantității de lichide din organism prin retenție de sodiu, apă și aport hidric. În timp ce SRA cerebral inițiază setea hiperosmotică, SRA de origine periferică favorizează declanșarea setei hipovolemice. Ang II cerebrală pare implicată mult mai puternic în mecanismul setei (comparativ cu Ang II periferică), prin acțiunile sale dovedite asupra receptorilor specifici din organul subfornical, organul vascular al laminei terminale, nucleul supraoptic, nucleul preoptic median și aria postrema, cu un rol important în homeostazia volemică; acest tip de acțiune este inhibat de stimularea receptorilor de întindere auriculară eliberatori de factor natriuretic atrial (ANF). Ang II circulantă ar participa la producerea setei prin concentrații mult mai înalte și în situații extreme, cum sunt deshidratarea intensă și hipovolemia severă.

Comportamentul la sete implică, de asemenea, activitate motorie și memorare. Unele din structurile nervoase răspunzătoare de aceste func-

ţii, precum nucleul olivar şi respectiv hipocampul, prezintă receptori pentru Ang II, dar mecanismele de intervenţie ale acesteia nu sunt încă precizate.

Un număr mare de experimente au arătat că administrarea intracerebrală de Ang II determină răspunsuri presoare asociate cu efecte dipsice şi antidiuretice prompte, răspunsuri care pot fi inhibate cu blocanţi ai receptorilor angiotensinici, de tipul saralazinei.

În aceste acţiuni presoare sunt implicate structurile nervoase participante la realizarea homeostaziei volemice enumerate mai sus. Apare astfel justificată atribuirea unui anumit rol Ang II cerebrale şi în producerea hipertensiunii arteriale.

Mecanismul de realizare a efectului presor de către Ang II endocraniană este declanşat nu numai de hiperosmoza eliberatoare de ADH şi activatoare a dipsogenezei, ci şi prin alte acţiuni asociate: creşterea activităţii simpatice şi inhibarea activităţii baroreflexe a nucleului tractusului solitar.

Spre deosebire de Ang II circulantă, cea cerebrală are şi unele acţiuni diferite. Astfel, în timp ce Ang II sistemică prezintă efecte antinatriuretice, Ang II din creier favorizează inhibarea eliberării de aldosteron şi natriureza; ea stimulează în acelaşi timp apetitul pentru sodiu, ca măsură de tamponare a scăderii acestui ion în organism, în final balanţa sodică rămânând echilibrată.

În acest mod, Ang II cerebrală creşte ingestia de Na în hipovolemie şi controlează, în acelaşi timp, nivelul de Na din creier.

O altă grupă de efecte ale SRA cerebral sunt cele legate de modularea transmisiei sinaptice centrale. Acest rol este dovedit atât de prezenţa reninei în structurile neuronale sinaptozomale, cât şi de cercetări care au arătat creşterea frecvenţei de descărcare în aplicările directe de Ang II pe neuronii din nucleii supraoptici şi organul subfornical.

Ang II din structurile nervoase centrale stimulează eliberarea şi *turnover*-ul noradrenalinei din nucleul tractusului solitar, nucleul comisural, nucleul motor al vagului şi al dopaminei în eminenţa mediană; răspunsul catecolaminic la Ang II este dependent de încărcarea cu sodiu a organismului şi are implicaţii în controlul presiunii arteriale (creşterea noradrenalinei în LCR urmăreşte paralel creşterea presiunii arteriale).

Aceste efecte sunt specific mediate de Ang II cerebrală; mai mult, s-au pus în evidenţă relaţii de tip *feed-back* neuronal între receptorii noradrenergici şi cei angiotensinergici. SRA cerebral are relaţii funcţionale şi cu axa hipotalamo-hipofizo-gonadală. În cursul ciclului estral, cercetările de laborator au arătat scăderea apetitului pentru apă şi reducerea numărului de receptori angiotensinici în aria preoptică, hipotalamusul lateral, bulbul olfactiv şi hipofiză; în contrast, efectele periferice ale estrului sunt de creştere a angiotensinogenului plasmatic şi a numărului de receptori uterini pentru angiotensină. Se apreciază că de modificările menţionate sunt răspunzători estrogenii, administrarea acestora determinând efectele mai sus prezentate.

Un alt aspect privind rolurile Ang II din creier şi organele anexe este cel referitor la SRA epifizar. Concentraţiile mari în renină-angiotensină la nivelul pinealei, variaţiile nictemerale ale acestui sistem în manieră analogă cu cele pentru noradrenalină şi melatonină, cât şi numeroasele relaţii de interdependenţă între aceşti factori (Ang II cerebrală creşte doz-dependent sinteza de serotonină, lipsa serotoninei deprimă răspunsul presor la Ang II) au pus problema implicării Ang II din creier în ritmul diurn alături de serotonină şi, mai mult chiar, a rolului său posibil de nou hormon epifizar.

La nivel cerebral s-au semnalat interrelaţii şi între Ang II şi opiaţi. Astfel, enkefalinele, beta-endorfinele şi morfina inhibă efectele Ang II administrate intracerebral, în timp ce naloxonul (antagonist opiat) anulează această acţiune, potenţând chiar efectele presoare ale Ang II.

Ipoteza existenţei unor corelaţii funcţionale între angiotensina din creier şi opiaţii endogeni este sprijinită şi de observaţiile privind implicarea acesteia în analgezie.

În ceea ce priveşte relaţiile dintre Ang II cerebrală şi cea sistemică, ele sunt dictate de faptul că în mod normal bariera hemato-encefalică previne pasajul Ang II periferice la receptorii din creier, excepţie făcând doar eminenţa mediană, aria postrema şi organele circumventriculare (organul subfornical şi organul vascular al laminei terminale).

În concentraţii mici, Ang II sistemică activează numai receptorii cerebrali lipsiţi de barieră, însă, la concentraţii înalte, peptidul difuzează, activând receptori care în mod obişnuit sunt stimulaţi numai de Ang II cerebrală.

Unul din sistemele renină-angiotensină cu largi implicaţii clinice este şi cel de origine cardio-vasculară. Prezenţa unei activităţi renin-*like* în cord a fost semnalată în 1970 de Hayduk şi colab., ulterior punându-se în evidenţă toate componentele SRA în majoritatea structurilor cardio-vasculare.

Atât muşchiul cardiac, cât şi musculatura netedă vasculară conţin toţi factorii necesari sintezei locale de Ang II.

Precursorul şi enzimele implicate (renina, angiotensinogenul, enzima de conversie) posedă expresie genică (existenţa ARN mesager specific), reuşindu-se clonarea şi identificarea distribuţiei lor celulare.

Concentraţiile cele mai mari de Ang II de origine cardiacă se găsesc în ordine descrescătoare în: atriul drept, atriul stâng, septul interventricular, ventriculul stâng. SRA miocardic participă la autoreglarea şi modularea activităţii inimii, adaptând-o la necesităţile organismului, prin următoarele acţiuni biologice:

a) Efecte inotrop şi cronotrop pozitive datorate creşterii conductanţei transmembranare pentru calciu şi duratei fazei în platou a potenţialului membranar de acţiune a miocitelor.

b) Stimularea creşterii fibrelor miocardice şi a musculaturii netede vasculare.

c) Acţiune coronaroconstrictoare (factor de reglare locală a circulaţiei coronariene).

Dovezile experimentale privind rolurile enunțate au stat la baza introducerii în terapia insuficienței cardiace a inhibitorilor enzimei de conversie cu efecte favorabile atât asupra forței de contracție a miocardului, cât și asupra circulației coronariene. În prezent, inhibitorii secreției de renină și ai enzimei de conversie sunt utilizați pe scară largă atât în tratamentul hipertensiunii arteriale, cât și al insuficienței cardiace congestive.

14.2.2. SISTEMUL KININOGENAZE-KININE

Descoperirea kalicreinei în urină de către Frey și colab. (1928) a constituit începutul cercetărilor consacrate sistemului enzimatic din țesuturi, prevăzut cu capacitatea de a elibera substanțe biologic active în plasmă, capabile să contracte musculatura netedă intestinală, de unde și denumirea dată acestora de kinine plasmatice. Considerată inițial hormon pancreatic, kalicreina s-a dovedit ulterior o enzimă tisulară care face parte din categoria serin-proteazelor, împreună cu tripsina, chimotripsina, elastaza, trombina, plasmina etc. Pentru că toate aceste enzime posedă proprietăți proteolitice formatoare de kinine plasmatice, au fost denumite kininogenaze. Ele au fost puse în evidență în plasmă, pancreas, rinichi, tubul digestiv, mucoasa bronșică, glandele salivare și sexuale etc. Din punct de vedere chimic, kininogenazele sunt glicoproteine bazice, prezente în numeroase țesuturi și organe sub formă inactivă, de precursori. Activarea lor are loc sub influența pH-ului, temperaturii, diluțiilor, solvenților organici, suprafețelor rugoase, veninurilor de șarpe sau insecte, reacției antigen-anticorp, factorului Hageman (XII a) al coagulării etc. Forma activă a kininogenazelor manifestă o înaltă specificitate de substrat asupra alfa$_2$-globulinelor plasmatice, denumite kininogeni, din care rezultă kininele active propriu-zise. Astfel, s-a ajuns la descrierea sistemului kininogenaze-kininogen-kinine și la descoperirea unor inhibitori naturali ai acestuia.

În cazul kalicreinei s-a precizat că aceasta este o glicoproteină larg răspândită în țesuturile și umorile organismului, cu greutate moleculară de 100 000 de daltoni. Ea se găsește sub formă de precursor inactiv (kalicreinogen), ușor activabil în prezența factorilor chimici și fizici mai sus-menționați.

În timp ce kalicreina activă din plasmă determină formare de bradikinină, kalicreinele tisulare formează din același substrat și kalidină sau metionilkalidină. Specificitatea substratului plasmatic (kininogenul) este asigurată de configurația spațială a resturilor aminoacidice — histidină, serină și acid aspartic, ale grupării active. La rândul său, inhibitorul proteazic polivalent capabil să inactiveze și kalicreina este format din 58 de aminoacizi, are greutate moleculară de 6 500 și a fost comercializat sub formă de trasylol. Atât kininogenul, cât și inhibitorul proteazic al kalicreinei pot prezenta defecte congenitale, însoțite de alterări funcționale ale sistemului kininoformator. După eliberare, kininele plasmatice sunt inactivate de către două kininaze prezente în plasmă, limfă

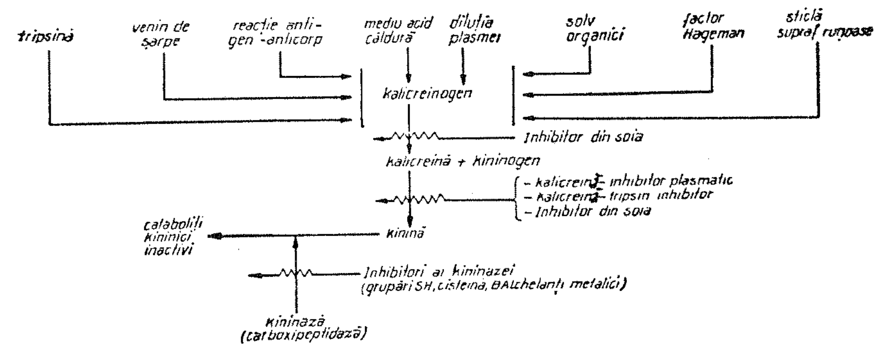


Fig. 432. Factorii activatori și inhibitori ai formării de kinine plasmatice.

și țesuturi. Una dintre acestea este identică cu enzima de conversie a angiotensinei I inactive în angiotensina II activă.

În linii mari, factorii activatori și inhibitori ai kininelor plasmatice sunt prezentați în fig. 432.

Fenomenul în cascadă, de activare a kalicreinei și transformare a kininogenului inactiv în kinine biologice active, duce la formarea de bradikinină, kalidină și metionilkalidină.

Bradikinina conține 9 aminoacizi, kalidina este formată din 10 aminoacizi, iar metionilkalidina din 11 aminoacizi. În cazul bradikininei, secvența lor este: Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-. La aceștia se adaugă lizina în cazul kalidinei și metionina în cazul metionilkalidinei.

Implicațiile funcționale ale kininelor plasmatice sunt multiple datorită acțiunilor fizio-farmacologice la doze extrem de mici. Ele produc vasodilatație, creșterea permeabilității capilare, diapedeză, edem, contracția musculaturii netede extravasculare, iritația terminațiilor nervoase senzitive etc. Între efectele celor trei plasmakinine nu sunt decât diferențe cantitative. Astfel, kalidina exercită doar jumătate din activitatea bradikininei pe ileonul izolat de cobai, în timp ce efectele hipotensoare sunt de 2—3 ori mai puternice la iepure și șobolan. În general, proprietățile vasodilatatoare sunt de aproximativ 10 ori mai intense decât ale histaminei.

Injectate intravenos la om, kininele plasmatice produc roșeața tegumentelor și dilatarea vaselor din mușchi, creier, rinichi, coronare etc. Adeseori provoacă durere de cap pulsatilă. Efectele dilatatoare sunt consecința acțiunii directe asupra musculaturii netede prevăzute cu receptori specifici. Aceștia sunt de cel puțin două tipuri: B_1, prezenți în vase, și B_2, în musculatura netedă a tubului digestiv. Prin acțiunile dilatatoare de la nivelul teritoriului arteriolo-capilar, plasmakinele participă la realizarea hiperemiei funcționale a organelor în stare de activitate (glande exocrine, inclusiv cele sudorale, musculatura scheletică, miocard etc.). Există o adevărată competiție între polipeptidele vasoactive dilatatoare

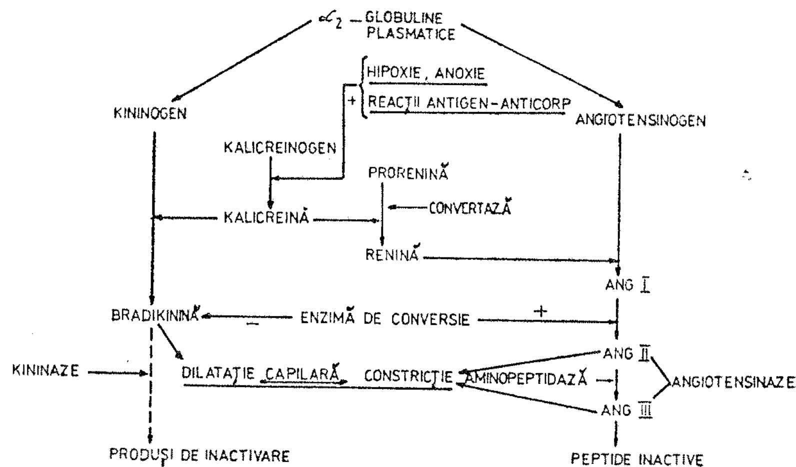


Fig. 433. Interrelații kininogen-plasmakinine și SRA la nivel capilar.

de tipul bradikininei, pe de o parte, și cele constrictoare de tip angiotensinic, pe de alta, cu rol determinant în autoreglarea tonusului arteriolo-capilar (fig. 433).

Competiția se realizează atât la nivel de substrat alfa$_2$-globulinic, cât și la nivelul enzimei de conversie cu rol dublu de formare a angiotensinei II active și de inactivare a bradikininei, ca principală kinină plasmatică. Factorii activatori ai sistemului kininogenaze-kininogen-kinine exaltă concomitent și activitatea sistemului intrinsec renină-angiotensină de către kalicreină, ca activator al proreninei și formării de renină.

În afara implicațiilor vasculare, un rol important revine sistemului kininogenaze-kininogen-kinine plasmatice în realizarea fibrinolizei. Activarea factorului XII al coagulării prin contactul cu colagenul subendotelial expus declanșează atât formarea activatorului extrinsec al protrombinei, cât și activarea kalicreinei. Aceasta din urmă este realizată de un activator peptidic al prekalicreniei (kalicreinogen), rezultat din scindarea proteolitică a factorului XII activat. Același peptid participă la transformarea proactivatorului plasminogenului în plasminogen activ, formator de plasmină. În felul acesta se realizează atât vasodilatația kininică, cât și fibrinoliza plasminică. La rândul lor, plasmina și kalicreina stimulează activarea factorului XII-Hageman și formarea activatorului prekalicreinei, realizându-se astfel relații de tip *feed-back* pozitiv și negativ între cele două căi (fig. 434).

În afara interferențelor cu sistemul fibrinolitic și coagulant, plasmakininele sunt implicate în reglarea funcțiilor renale. Activând sinteza intrarenală de prostaglandine, kininele plasmatice exercită, împreună cu acestea, efecte comune de facilitare a excreției de apă și electroliți.

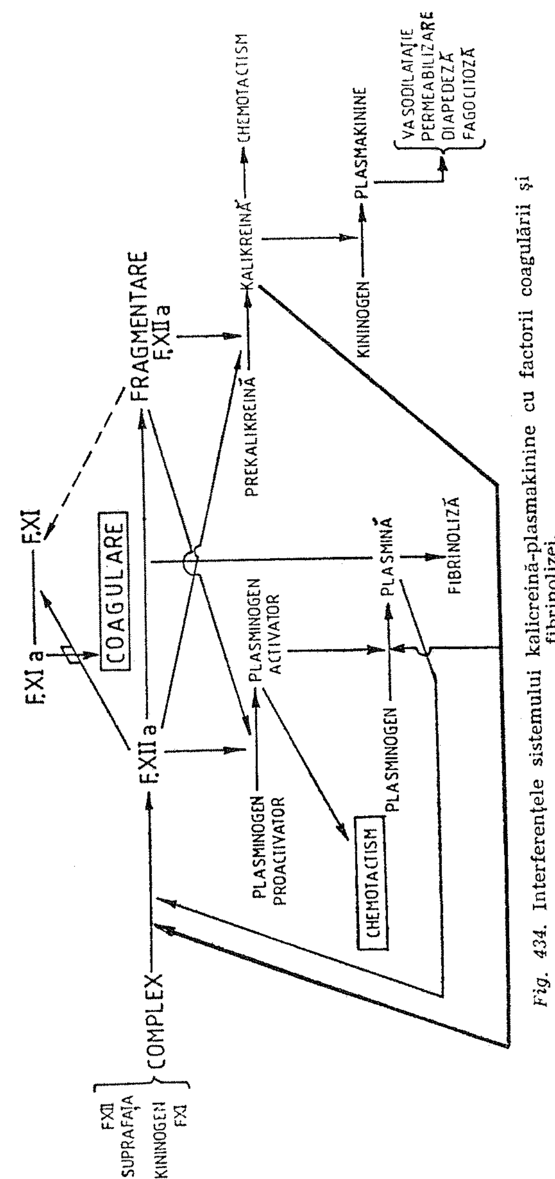


Fig. 434. Interferențele sistemului kalicreină-plasmakinine cu factorii coagulării și fibrinolizei.

Injectarea intraarterială de bradikinină determină creşterea diurezei şi natriurezei, iar anticorpii antibradikinină inhibă ambele efecte ale acesteia. Pe această bază s-a emis ipoteza participării kininelor plasmatice la reglarea fiziologică a natriurezei. Modificări importante ale sistemului kininoformator se produc, de asemenea, în cursul ciclului estral, al sarcinii şi parturiţiei. Kininogenul plasmatic, de exemplu, se dublează în sarcină şi revine la normal după naştere. Activarea kalicreinogenului la naştere determină eliberare de kinine cu rol în adaptarea circulaţiei nou-născutului la viaţa extrauterină.

Un rol posibil a fost descris în proliferarea celulară, întrucât bradikinina activează ADN şi creşte rata mitozelor în limfocitele timice. La nivelul ţesutului nervos, plasmakininele activează receptorii nociceptivi periferici, participând la creşterea sensibilităţii algogene. Rolul lor de modulatori sinaptici este încă discutabil.

14.2.3. HORMONII GASTRO-INTESTINALI

În peretele tubului digestiv, începând de la esofag şi până la colon, inclusiv în pancreas, au fost identificate până în prezent 35 de peptide cu activitate biologică având rol de hormoni sau candidaţi de hormoni digestivi, din care amintim: gastrina, colecistokinina, peptidul gastric inhibitor (GIP), enteroglucagonul, insulina, motilinul, neurotensina, polipeptidul pancreatic, secretina, substanţa P, peptidul vasoactiv intestinal (VIP).

Cel puţin o parte din aceste peptide au fost găsite, de asemenea, în corpul celular şi prelungirile din neuronii unor zone ale sistemului nervos central, fiind, se pare, implicate atât în comportamentul alimentar, cât şi în funcţionalitatea tractului digestiv.

Peptidele sistemului endocrin difuz pot acţiona atât ca mediatori chimici, cât şi ca hormoni circulanţi.

În continuare este prezentată fiziologia principalilor hormoni gastro-intestinali, cu excepţia gastrinei, care a fost deja descrisă la reglarea umorală a secreţiei gastrice.

Colecistokinin-pancreozimina (CCK-PZ). În 1964, Jarpes, Mutt şi Toczko izolează din mucoasa duodeno-jejunală un peptid cu rol bivalent, având acţiune stimulatoare atât asupra motilităţii biliare, cât şi asupra secreţiei pancreatice. Lanţul structural polipeptidic al CCK-PZ se găseşte sub două forme moleculare — una cu 33 de aminoacizi, iar alta cu 39 de aminoacizi. Segmentul terminal al CCK-PZ, şi anume carboxil-pentapeptidamid, este identic cu al gastrinei, reflectând probabil o origine ontogenetică comună.

În afară de mucoasa duodeno-jejunală, CCK-PZ se mai găseşte în plexurile mienterice Auerbach, submucoasele Meissner şi creier (aici, în cantităţi chiar mai mari decât în intestin).

În ceea ce priveşte acţiunile sale biologice, CCK-PZ este un puternic stimulator al enzimelor pancreatice (secreţie ecbolică) şi slab stimulator al secreţiei pancreatice de apă şi bicarbonaţi (secreţie hidrolatică).

Receptorii se găsesc direct pe membrana acinilor pancreatici. Hormonul exercită în acelaşi timp efecte trofice asupra pancreasului şi de creştere a conţinutului acestuia în ADN, ARN şi proteine.

CCK-PZ este un puternic stimulator al contracţiei veziculei biliare şi relaxării sfincterului Oddi. Efectul se pare că are loc direct asupra musculaturii, nefiind antagonizat de atropină sau alţi blocanţi.

Polipeptidul CCK-PZ determină relaxarea sfincterului esofagian inferior şi antagonizează *in vitro* acţiunea motorie a gastrinei. El este, de asemenea, un inhibitor al evacuării gastrice, efect ce se obţine la doze mai mici decât cele necesare stimulării secreţiei pancreatice.

Peptidele de tip CCK-PZ determină inhibarea secreţiei acide gastrice şi au fost considerate ca făcând parte din hormonii intestinali de tip „enterogastron".

Un alt efect principal îl constituie stimularea motilităţii intestinale, cu creşterea frecvenţei potenţialelor de acţiune în colon şi favorizarea tranzitului, efecte nealterate de atropină.

Deoarece CCK-PZ a fost găsită în creier şi LCR, iar trecerea hormonului periferic se face greu prin bariera hemato-encefalică, se consideră că acest hormon joacă un rol esenţial în reglarea apetitului.

Eliberarea CCK-PZ în sânge în timpul digestiei ar reprezenta, după Gibs (1978), semnalul cel mai important de saţietate.

În acelaşi timp, administrarea intracerebro-ventriculară de CCK-PZ inhibă ingestia de alimente, iar la şoarecii obezi s-a constatat un conţinut în CCK şi în SNC mai mic decât la normali.

S-a constatat, de asemenea, că hormonul stimulează creşterea eliberării de insulină, somatostatin pancreatic, GIP, polipeptid pancreatic şi calcitonină.

CCK-PZ este eliberată la nivelul tractului gastro-intestinal prin stimularea mobilizării calciului, urmată de creşterea cAMP celular şi activarea secreţiei de enzime.

Secretina. Este prima substanţă biologic activă identificată ca hormon, Bayliss şi Starling demonstrând încă din 1902 stimularea secreţiei pancreasului exocrin, denervat, la injectarea intraduodenală de HCl. În 1961, Jarpes şi Mutt purifică secretina, iar, în 1966, Bodanski sintetizează pentru prima dată hormonul, produs apoi pe scară industrială de Wünsch, în 1972.

Secretina este un polipeptid bazic, format din 27 de aminoacizi, din care 14 aminoacizi comuni în secvenţă structurală cu ai glucagonului. Hormonul este eliberat în circulaţia generală de către celulele S din mucoasa duodeno-jejunală.

Cel mai puternic factor stimulator al eliberării de secretină îl constituie concentraţia ionilor de H^+, acidifierea intraduodenală determinând creşterea concentraţiei sanguine a secretinei. La un pH superior lui 4,5, secreţia pancreatică de bicarbonaţi încetează în urma suprimării eliberării secretinei.

Secretina stimulează în principal o abundentă secreţie hidrobicarbonată a pancreasului exocrin (secreţia hidrolatică), acţiune mediată de sis-

temul adenilat ciclază-cAMP, mecanism calciu-independent. În timp ce secretina stimulează secreţia pancreatică de bicarbonat, acesta, la rândul lui, inhibă eliberarea secretinei prin neutralizarea hidrogen-ionilor sosiţi în duoden şi jejun din stomac, realizându-se în felul acesta o reglare de tip *feed-back* negativ.

Cantitatea de suc pancreatic şi conţinutul în enzime creşte dacă la secretină se asociază CCK sau VIP.

Administrarea cronică de secretină determină o uşoară creştere în greutate a pancreasului, asociată cu scăderea sensibilităţii la secretină, fără ca răspunsul maxim în bicarbonat să fie diminuat.

Secretina are efecte şi asupra altor teritorii digestive. Astfel, ea inhibă atât secreţia acidă stimulată de gastrină, cât şi eliberarea acesteia indusă de ingestia de alimente, crescând în schimb secreţia de pepsină.

Secretina stimulează eliberarea de insulină glucozo-dependentă. Are acţiune şi asupra funcţiei biliare, stimulând absorbţia apei din sucul biliar la nivelul ductelor intrahepatice, la care se asociază creşterea concentraţiei în clor şi descreşterea concentraţiei în săruri biliare. Secretina potenţează efectele contractile ale CCK-PZ asupra veziculei biliare şi, la rândul ei, prezenţa bilei în duoden stimulează eliberarea secretinei.

Inhibă motilitatea intestinului şi antagonizează stimularea produsă de CCK-PZ.

Alte efecte semnalate au fost scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior şi acţiunea diuretică.

Polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP). În 1970, Said şi Mutt izolează din mucoasa intestinului subţire un peptid format din 28 de aminoacizi, răspândit în întreg tubul digestiv, de la esofag la colon, ce s-a dovedit a fi un puternic agent vasodilatator şi hipotensiv.

Secvenţa aminoacizilor din structura VIP a fost determinată de aceiaşi autori în 1974, an în care este realizată şi sinteza de către Bodanski.

Acţiunile vasodilatatoare ale VIP sunt predominante pe teritoriile mezenteric şi pulmonar.

Prezintă o acţiune inotrop pozitivă pe muşchiul cardiac, creşte debitul cardiac, relaxează muşchiul traheal şi pe cel bronşic şi creşte minut-volumul respirator.

VIP prezintă acţiuni metabolice manifestate prin lipoliză şi glicogenoliză, asociate cu stimularea cAMP, eliberarea de insulină şi glucagon.

Administrat la om, scade absorbţia de apă, sodiu şi clor din jejun şi creşte secreţia pancreatică bicarbonată. Are capacitatea de a stimula adenilat ciclaza şi acumularea de cAMP în celulele intestinale epiteliale, efect inhibat de somatostatin şi atropină.

Totodată, asemănător secretinei, VIP inhibă secreţia gastrică stimulată de gastrină sau alimente, dar creşte în schimb secreţia bazală de pepsină. În general răspunsul maxim inhibitor la VIP reprezintă numai 15—20% din răspunsul maximal al secretinei. Aceasta s-ar explica prin afinitatea mai mică a VIP pe receptorii acinari pancreatici, reflectată în gradul mai mic de stimulare a cAMP celular.

Efectul obişnuit al VIP pe musculatura gastro-intestinală este relaxarea. Diminuează forţa de contracţie a muşchiului neted antral, a sfincterului inferior esofagian şi relaxează partea superioară a stomacului.

La nivelul intestinului, VIP stimulează contracţia fibrelor longitudinale şi inhibă contracţia fibrelor circulare. În producerea efectelor pe tractul digestiv, un rol important se pare că îl joacă neuronii şi fibrele VIPergice.

Alte efecte ale VIP constau în: controlul fluxului sanguin cerebral, reglarea funcţiilor hipotalamo-hipofizare şi eliberarea hormonilor hipofizari (prolactină, somatotrop, LH).

Cantităţi importante de VIP au fost găsite în celulele endocrine intestinale, creier şi terminaţiile periferice nervoase.

În peretele intestinal, VIP este prezent îndeosebi în fibrele nervoase şi neuronii din plexurile intrinseci ale stratului muscular, în concentraţii mai înalte decât cele din mucoasă şi submucoasă.

Simpatectomia şi vagotomia nu afectează conţinutul intestinal în VIP.

În sistemul nervos central, concentraţii crescute de VIP se găsesc în neocortex, nucleii limbici subcorticali, nucleii hipotalamici şi neurohipofiză.

Stimularea nervului vag favorizează eliberarea de VIP de origine intestinală în sângele portal şi circulaţia limfatică, eliberare care nu este inhibată de atropină sau de agenţi beta-blocanţi, ci numai de hexametoniu.

De asemenea, instilările duodenale de HCl, grăsimi şi alcool provoacă creşteri ale polipeptidului în serul sanguin. Localizarea VIP în fibrele nervoase centrale şi periferice, ca şi prezenţa adenilat ciclazei în sinaptozomii acestora pledează pentru calitatea de neurotransmiţător a acestuia.

Funcţia mediatoare a VIP din anumite terminaţii nervoase ar aparţine unei categorii de fibre diferite de cele colinergice şi adrenergice, şi anume inervaţiei vegetative purinergice (Burnstock, 1972) sau peptidergice (Bishop, 1977).

Peptidul gastric inhibitor (GIP). Aparţine polipeptidelor glucagonice şi a fost izolat şi purificat de către Brown şi Dryburgh în 1971. GIP este format din 43 de aminoacizi, iar, din aceştia, 15 din primii 26 de aminoacizi au poziţii identice cu cei din structura glucagonului, iar 9 sunt comuni lanţului polipeptidic al secretinei.

Eliberarea GIP are loc în celulele secretoare de tip K, predominant din mucoasa duodenală şi mai puţin în cea jejunală. Procesul de eliberare are loc în două faze, în funcţie de acţiunea decalată în timp a glucozei şi grăsimilor, care constituie cei mai puternici factori stimulatori.

Acţiunile biologice principale ale hormonului GIP sunt reprezentate de inhibarea secreţiei şi motilităţii gastrice, stimularea secreţiei intestinale şi stimularea secreţiei de insulină şi glucagon.

Acţiunea glucagonotropă a GIP este antagonizată de nivelul crescut al glicemiei. Efectele insulinotrope ale GIP, considerate drept cele mai

importante la om, îi conferă acestui hormon și denumirea de polipeptid insulinotrop glucozo-dependent. Această acțiune depinde de concentrația glucozei în sânge. Astfel, când glicemia este sub 1 g/l, GIP nu stimulează eliberarea insulinei. Se apreciază în prezent că secvența amino-terminală este necesară pentru acțiunea insulinotropă, în timp ce secvența carbonului terminal este necesară pentru acțiunea de inhibare a secreției gastrice acide.

Ingerarea alimentelor stimulează eliberarea de GIP, îndeosebi glucoza și grăsimile emulsionate, dar și unii aminoacizi, ca arginina, histidina, izoleucina, leucina, lizina și treonina, administrați sub formă de mixtură.

Eliberarea GIP de către glucoză este crescută la indivizii cu vagotomie și piloroplastie, în antecedente, asociată cu o creștere a glicemiei, ce poate fi explicată prin stimularea evacuării gastrice; indicând că nervul vag nu este un mediator important al secreției de GIP.

Diminuarea secreției gastrice de către GIP este exercitată prin eliberarea unei substanțe inhibitoare, somatostatinul. Secrețiile exocrine și biliare nu sunt influențate de GIP.

Datorită acțiunilor fiziologice foarte asemănătoare cu cele ale enterogastronei, unii cercetători l-au identificat cu aceasta, aspectul nefiind încă elucidat.

Enteroglucagonul. Faptul că pancreatectomia nu duce la dispariția din plasmă a glucagonului a sugerat existența unei surse extrapancreatice a acestuia, ceea ce a dus la identificarea unei substanțe *glucagon-like* în mucoasa tractului gastro-duodenal.

Sundby izolează în 1976, din extracte jejuno-ileale de porc, un peptid înalt purificat, cu activitate glucagonică puternică, format din 100 de aminoacizi, pe care l-a numit glicentin. De fapt, acesta s-a dovedit a fi un precursor al glucagonului, atât pancreatic, cât și intestinal, ce mai conține în structura sa și fragmente ale altor peptide intestinale.

Enteroglucagonul este răspândit la nivelul duodenului, jejuno-ileonului și în regiunea fundică a stomacului.

Acțiunile sale fiziologice sunt reprezentate de stimularea glicogenolizei, gluconeogenezei și cetogenezei.

Efectele enteroglucagonului sunt dominate, ca și în cazul glucagonului de origine pancreatică, de acțiunea sa glicogenolitică, în principal prin mobilizarea hidrocarbonatelor din depozite. Celelalte acțiuni sunt mai slabe decât ale hormonului pancreatic.

Alte acțiuni care au fost puse în evidență la nivelul tractului gastro-intestinal sunt inhibarea motilității intestinale și absorbției intestinale a apei și electroliților, a secreției enzimatice pancreatice și de bicarbonat, a secreției gastrice acide și stimularea fluxului biliar.

Glucoza și trigliceridele stimulează sinteza lui la nivelul primei porțiuni a intestinului subțire și în stomac, spre deosebire de secretină, care o inhibă. Astfel, cu toate că glucoza inhibă eliberarea glucagonului pancreatic, administrarea orală sau intestinală de glucoză duce la creșterea în totalitate a peptidelor *glucagon-like* din plasmă și există dovezi că acest răspuns se datorează în mare măsură enteroglucagonului.

Experimente pe câine au arătat, de asemenea, că administrarea intraduodenală a grăsimilor duce atât la eliberarea glucagonului de tip pancreatic, cât și a enteroglucagonului, în timp ce introducerea de grăsimi în ileon determină eliberarea numai a enteroglucagonului. Ingestia unei alimentații mixte la indivizii normali duce la o creștere mică a enteroglucagonului plasmatic, dar la pacienții cu alterarea absorbției în segmentul superior al intestinului subțire se constată un răspuns exagerat.

Funcțiile enteroglucagonului nu sunt, încă, complet descifrate; totuși, localizarea celulelor L producătoare de acest hormon în ileonul distal și creșterea glucagonului intestinal în cazul prezenței unei cantități crescute de alimente nedigerate în contact cu aceste celule sugerează aprecierea că enteroglucagonul este unul din factorii de *feed-back* ce controlează funcția segmentelor digestive superioare.

Somatostatinul. Extras la început din hipotalamusul de oaie și de porc, a fost izolat în 1976 de către Schally și pus apoi în evidență și la nivelul regiunii fundice și al celei antrale a stomacului, în duoden, în glandele salivare și pancreas, în tiroidă etc.

Polipeptidului i s-au descris două fracții, una formată din 28 de aminoacizi (SS_{28}), numit și somatostatin intestinal, și alta de 14 aminoacizi, denumit somatostatin hipotalamic.

Principiul activ are secvența de aminoacizi 10—13 comună cu secretina și glucagonul și era cunoscut mai demult ca factor de inhibare a hormonului de creștere adenohipofizar.

Celula de origine gastro-intestinală a somatostatinului ar fi celula D, răspândită practic la nivelul întregii mucoase, începând cu regiunea fundică a stomacului și terminând cu colonul, dar aglomerări importante există la nivelul stomacului și duodenului.

Celula D reprezintă unul din cele 4 tipuri de celule ale insulelor Langerhans pancreatice, celelalte fiind celulele: alfa, beta și PP. Fiecare din cantitățile de somatostatin găsite la nivelul stomacului și pancreasului depășește pe cele din hipotalamus.

Deprimând nivelul plasmatic al aproape tuturor hormonilor digestivi (gastrina, secretina, CCK-PZ, VIP, GIP, motilinul), ca și a neurotransmiterii adrenergice și colinergice la musculatura netedă, efectele somatostatinului apar justificate de acest mod de acțiune.

Fibre nervoase conținătoare de somatostatin se găsesc în plexul mienteric Auerbach, în plexul submucos și la baza criptelor Lieberkühn.

Formarea polipeptidului la nivel gastric este dependentă de HCl printr-un mecanism de *feed-back*. Astfel, eliberarea de somatostatin din regiunea fundică a stomacului este favorizată de acidifierea bulbului duodenal și de stimularea secreției gastrice. La rândul lui, somatostatinul are un rol inhibitor asupra eliberării de gastrină în circulație și HCl în sucul gastric.

Hormonul poate acționa și direct asupra mucoasei gastrice, inhibând secreția clorhidropeptică. Infuzia intravenoasă de somatostatin descrește,

de asemenea, rata diviziunii celulare a mucoasei gastrice și sinteza de ADN, iar efectele trofice ale gastrinei sunt blocate.

Administrarea intragastrică de glucoză, proteine și lipide determină creșterea eliberării de somatostatin.

O altă acțiune asupra stomacului este aceea de inhibare a evacuării gastrice prin suprimarea eliberării de motilin.

Cantități importante de somatostatin sunt secretate de pancreas ca reacție de răspuns la acțiunea substanțelor ce stimulează eliberarea de insulină, de tipul glucozei, glucagonului, aminoacizilor, colecistokininei. Somatostatinul eliberat are, la rândul lui, acțiune inhibitoare asupra secreției de insulină și glucagon și, de asemenea, asupra pancreasului exocrin, diminuând fracția de apă și enzime a sucului pancreatic, dar nu și pe cea de bicarbonat.

Mecanismul acțiunii asupra celulelor exocrine pancreatice are loc prin blocarea fixării calciului.

Asupra tractului gastro-intestinal somatostatinul mai prezintă în plus următoarele efecte: inhibă contracția veziculei biliare și relaxează joncțiunea coledoco-duodenală; deprimă tonusul sfincterului esofagian inferior prin suprimarea verigii umorale mediatoare și inhibă absorbția aminoacizilor.

În general, efectele inhibitoare extrahipofizare par a fi produse ca urmare a blocării receptorilor beta-adrenergici cu deprimarea cAMP și a fixării calciului.

Somatostatinul are și efecte nedigestive, prin inhibarea descărcării de hormoni adenohipofizari (STH, FSH, TSH).

Modificări ale poziției primilor doi aminoacizi din conformația sa moleculară (Ala-Gly) determină scăderea acțiunilor fiziologice ale somatostatinului cu 45%, în timp ce mutații ale unui singur aminoacid din următorii 12 membri ai lanțului duc la pierderea a 95% din activitatea polipeptidului.

Somatostatinul este mult folosit în tratamentul diabetului zaharat, al acromegaliei, în pancreatita cronică și ulcerul gastro-duodenal.

Motilinul. A fost izolat de Brown (1971) dintr-un extras de mucoasă duodenală, obținut în timpul purificării secretinei, și a fost caracterizat prin capacitatea de a stimula activitatea motorie gastrică și secreția de pepsină, dar nu și secreția acidă. Secvența completă a aminoacizilor din polipeptid a fost stabilită de același autor un an mai târziu.

Este un peptid liniar, ce conține 22 de aminoacizi. Alcalinizarea regiunii duodeno-jejunale determină o creștere a concentrației motilinului plasmatic ce coincide cu amplificarea activității motorii a stomacului.

Motilinul produce, de asemenea, contracții puternice ale sfincterului esofagian inferior și ale stomacului la animalul flămând. Stimularea musculaturii netede gastro-intestinale a fost inhibată parțial de atropină și total de asocierea acesteia cu hexametoniu sau tetradotoxină, sugerând că motilinul acționează prin stimularea neuronilor colinergici preganglionari. VIP inhibă efectul contractil al motilinului, indicând posibilitatea unui control umoral local asupra acestuia.

In vitro, răspunsul contractil al duodenului la motilin este suprimat de atropină, ouabaină (blocant al pompei Na^+—K^+) și verapamil (blocant al canalelor de Ca^{2+}).

La om, motilinul crește rata evacuării de alimente solide și o încetinește pe cea a alimentelor lichide asociat cu creșterea eliberării de pepsină. Asupra secreției pancreatice și salivare datele din literatură sunt, încă, contradictorii.

În privința capacității de stimulare a motilității gastrice, motilinul natural este de 50 de ori mai puternic decât acetilcolina.

Intestinul gros prezintă o sensibilitate mai scăzută la acțiunea hormonului, efectele fiind semnificative numai la doze farmacologice.

În ceea ce privește distribuția, celulele cu motilin (de tip enterocromafin) sunt aglomerate la nivelul mucoasei duodenului și segmentelor superioare ale jejunului, ale mucoasei gastrice, în submucoasa și stratul muscular al esofagului, stomacului și jejuno-ileonului, colonului și veziculei biliare.

Neuronii cu motilin au fost descoperiți și în sistemul nervos central la nivelul hipofizei, hipotalamusului, cerebelului, cortexului și epifizei.

Pe baza studierii variațiilor ciclice ale motilinului plasmatic și ale corespondenței cu activitatea contractilă gastro-intestinală, s-a apreciat că acest hormon reglează activitatea motorie intestinală și gastrică în faza interdigestivă.

Bombezina. Face parte dintr-un complex de peptide similare ca structură și acțiuni, extrase din pielea diferitelor specii de amfibiene (alitensina, ranatensina, litorina), având ca acțiune principală stimularea gastrinei cu răspuns hipersecretor acid secundar (Erspamer, 1980).

Recent, în mucoasa gastrică și intestinală a mamiferelor a fost izolat un peptid gastrineliberator, ce conține 27 de aminoacizi, dintre care primii 9 sunt identici cu ai bombezinei (McDonald, 1979).

Bombezina are la om o puternică acțiune stimulatoare asupra secreției gastrice și secreției de enzime pancreatice; de asemenea, contractă vezicula biliară și diminuează motilitatea gastrică și duodenojejunală; determină antidiureză și hipertensiune arterială sistemică prin stimularea sistemului renină-angiotensină; activează eliberarea de insulină, peptid pancreatic și glucagon; este factor de creștere specific pentru neoplasmul bronhopulmonar.

Acțiunea de stimulare a eliberării de gastrină nu este afectată de atropină, în schimb antrectomia sau acidifierea regiunii antrale inhibă parțial acest efect.

La administrarea dozelor mici de bombezină se observă o creștere proporțională a secreției gastrice acide, dozele mari reduc însă aciditatea gastrică.

Administrarea intravenoasă la om a bombezinei determină scăderea eliberării de hormoni anterohipofizari.

Pe cale intracisternală la șobolan are acțiune hipotermică (de 10 000 de ori mai puternică decât alte peptide de tip *bombezin-like*), stimulează eliberarea de prolactină, produce hiperglicemie asociată cu creșterea glucagonului și descreșterea insulinei plasmatice.

Deși la unele specii de animale bombezina produce hipertensiune arterială, la om efectele asupra presiunii arteriale sunt minime.

Omul prezintă o sensibilitate deosebită la bombezină în ceea ce privește efectul de stimulare a eliberării de gastrină și creștere a secreției gastrice. Cu toate că la individul uman a fost depistată activitate imunoreactivă *bombezin-like* în tractul gastro-intestinal, sunt necesare încă dovezi privind corelația dintre bombezină și gastrină.

Urogastrona. Este un polipeptid format din 53 de aminoacizi și a fost izolat din urina umană. Structura sa este asemănătoare cu factorul de creștere epidermic (EGF) izolat din glandele submaxilare ale șoarecelui mascul. Și la om a fost identificat un astfel de factor de creștere epidermic și care este parțial similar urogastronei, dar fără a fi identic.

Molecule mari de substanțe *urogastron-like* au fost găsite în plasma umană, salivă, suc gastric și lapte, care pot trece în urogastronă cu activitate biologică crescută în prezența acțiunii hidrolitice a tripsinei sau arginin esterazei.

Acțiunea biologică a urogastronei constă în inhibarea secreției gastrice acide. Această funcție a fost găsită la unele mamifere în timpul stimulării cu histamină, pentagastrină sau insulină și la subiecții umani cu gastrinoame.

Celulele eliberatoare de urogastronă au fost identificate și la om în glandele Brünner duodenale și în glandele submaxilare. Ingestia de alimente nu modifică rata eliberării de urogastronă, de asemenea hormonul nu pare a avea efecte asupra secrețiilor pancreatice, biliare și salivare.

Urogastrona umană prezintă unele acțiuni similare cu cele ale EGF; astfel, polipeptidul previne apariția ulcerului duodenal sau îi scurtează durata de vindecare la șobolan și cobai (Gregory, 1978). Aceste efecte nu par a fi date numai de simpla reducere a activității secretorii gastrice sub acțiunea urogastronei, ci și de creșterea activității ornitin decarboxilazei, enzimă importantă în biosinteza poliaminelor participante la creșterea tisulară.

Aceste efecte sugerează că urogastrona poate contribui la reglarea endogenă a creșterii celulelor epiteliale.

Polipeptidul pancreatic. Polipeptidul pancreatic (PP) a fost izolat inițial din pancreasul de păsări în cursul cercetărilor asupra insulinei aviare (Kimmel, 1975) și apoi din extractele pancreatice ale unor mamifere (Chance și Floyd, 1977).

Structura chimică a peptidului este formată din 36 de aminoacizi cu secvențe parțial diferite în funcție de specie. Segmenul activ este reprezentat de prezența grupării carboxilice a tirozinamidei în lanțul terminal, care este răspunzătoare de proprietățile biologice.

În ceea ce privește răspândirea, pancreasul pare a fi locul major de producere și depozitare, dovadă că după pancreatectomie nivelul plasmatic al hormonului devine nedozabil.

Nivelul bazal al polipeptidului depinde liniar de vârstă, crescând cu fiecare decadă, datorită hiperplaziei celulelor producătoare.

Eliberarea este rapidă și puternică după ingestia de proteine și persistă aproximativ 8 ore. Ingestia de glucide și grăsimi are un efect mai slab. Se pare că tractul digestiv are un rol important asupra ratei de eliberare, întrucât perfuziile de aminoacizi, glucoză sau lipide nu determină decât creșteri minime ale hormonului.

O serie de hormoni gastro-intestinali stimulează eliberarea PP, de exemplu: VIP, GIP, secretina și bombezina.

Descărcarea inițială de PP la ingestia de alimente este mediată vagal, în timp ce hormonii gastro-intestinali sus-menționați prelungesc în timp eliberarea acestuia.

Stimularea beta-receptorilor adrenergici activează descărcările de PP, în timp ce alfa-receptorii adrenergici au efecte inhibitoare.

Referitor la acțiunile biologice, cercetările au demonstrat că PP produce scăderea secreției bazale și stimularea de suc pancreatic și a ratei de enzime și bicarbonat, precum și reducerea conținutului în bilirubină al sucului duodenal și creșterea motilității intestinale.

În acest mod, PP intervine ca un factor modulator în autoreglarea secreției pancreatico-biliare în condițiile ingestiei de alimente, moderând debitul și cantitatea de suc pancreatic și bilă ajunsă în intestin.

Alte substanțe biologic active prezente în tractul gastro-intestinal. La nivelul tubului digestiv au mai fost găsite și alte substanțe biologic active (peptide) ce intervin în reglarea activității de nutriție a organismului, dar a căror structură sau rol nu sunt încă suficient de bine precizate.

Astfel, *ACTH* se găsește prezent, în afară de ariile cunoscute (adenohipofiză, hipotalamus, sistem limbic, trunchi cerebral și bulb), și în celulele endocrine din pancreas, stomac și duoden. La nivelul intestinului, el are efecte *opioid-like* antagonizate de naloxon.

Enkefalinele au fost identificate și ele în stomac și duoden, în celulele endocrine și neuronii din peretele intestinal, unde acționează ca inhibitori ai motilității și secreției intestinale și ai secreției pancreatice.

La nivelul tractului digestiv, *substanța P* este implicată în reglarea locală a funcției acestuia. Ea stimulează fluxul salivar și exercită efecte contracturante directe la nivelul musculaturii netede intestinale.

Neurotensina, localizată în celulele de tip N din mucoasa celulelor ileale (85% din totalul neurotensinei în organism), inhibă secreția acidă stimulată de pentagastrină, precum și activitatea motorie gastro-intestinală.

Alte substanțe biologic active implicate mai sunt: *chimodeninul*, izolat din mucoasa duodenală, cu rol stimulator asupra secreției de chimotripsinogen pancreatic, *enterooxintinul*, eliberat de mucoasa jejunală, cu acțiune stimulatoare asupra celulelor oxintice gastrice, și *bulbogastrona*, pusă în evidență în mucoasa primei porțiuni a duodenului, cu rol în inhibarea secreției gastrice.

14.2.4. OPIOIDELE ENDOGENE

Termenul de opiat desemnează substanțe derivate din opium, un produs natural complex care conține 20 de alcaloizi distincți, iar cel de narcotic, utilizat în sens tradițional, se referă la analgezice cu pro-

prietăţi *morfin-like* şi care produc dependenţa fizică. Apariţia drogurilor de sinteză şi semisinteză cu caracteristici *morfin-like* a condus la apariţia termenului de OPIOID, care se referă la toate substanţele exogene naturale sau sintetice ce leagă specific mai multe populaţii de receptori opioizi, producând efecte agoniste.

Existenţa de receptori farmacologici care să recunoască drogurile morfinice a fost bănuită din 1970, iar identificarea lor s-a realizat in 1973, independent, de către grupurile Snyder-Simon şi Terenius. Prezenţa acestor receptori în creier şi alte ţesuturi, capabili de a lega specific liganzi exogeni din grupul morfinelor, a dus la ipoteza existenţei de substanţe endogene care să fie recunoscute specific de receptorii menţionaţi mai sus. Mai multe laboratoare au intrat imediat în competiţie, finalizată cu identificarea în creierul mamiferelor a două peptide morfinomimetice, Leu-enkefalina şi Met-enkefalina, de către Hughes şi Kosterlitz (1975) şi, ulterior, a unui alt grup de peptide, de asemenea morfinomimetice, dar cu lanţ aminoacidic mai lung, numite endorfine de către Guillemin (1976).

Biosinteza opioidelor endogene are loc pornind de la trei precursori polipeptidici identificaţi după studii realizate pe ADN recombinant şi ARN mesager corespunzător ajuns la nivel ribozomal (Nakanishi, 1979), şi anume:

a) proenkefalina (în medulosuprarenală);
b) proopiomelanocortina (POMC) (în hipofiză);
c) prodinorfina (în hipotalamus şi hipofiză).

Filiaţia peptidelor opioide parcurge mai multe etape. Astfel, cel mai cunoscut precursor, POMC (239 de aminoacizi), poate fi scindat enzimatic atât la capătul carboxil terminal, cât şi la cel NH_2-terminal, rezultând două fragmente. Primul fragment apare în urma acţiunii unei enzime *tripsin-like* şi este reprezentat de un lanţ polipeptidic carboxil terminal cu 91 de aminoacizi şi greutate moleculară de 10 000 de daltoni, cunoscut sub numele de beta-lipotropină (beta-LPH).

Cel de al doilea fragment (NH_2-terminal), cu greutate moleculară de 30 000 de daltoni, reprezintă ACTH, care, la rândul lui, conţine secvenţe ale hormonului alfa-melanocitostimulator (alfa-MSH).

Cele două fragmente sunt unite printr-o pereche de acizi aminaţi bazici (Lys-Arg), loc care corespunde şi punctului de clivare a moleculei-mamă. S-au pus în evidenţă şi alte puncte de rupere (Lys-Arg, Lys-Lys, Arg-Arg), repartizate pe toată lungimea lanţului polipeptidic, putând duce la apariţia mai multor neurohormoni.

Astfel, din beta-LPH prin clivare rezultă patru endorfine diferite şi Met-enkefalina:

- alfa-endorfina — 16 aminoacizi (LPH^{61-76})
- beta-endorfina — 31 aminoacizi (LPH^{61-91})
- delta-endorfina — 17 aminoacizi (LPH^{61-87})
- gamma-endorfina — 27 aminoacizi (LPH^{61-77})
- Met-enkefalina — 5 aminoacizi (LPH^{61-65}).

Cele trei sisteme opioide: enkefalinic, endorfinic şi dinorfinic nu sunt complet separate. Toţi precursorii pot genera, aşa după cum se observă, peptide diferite, dar şi identice, cu lungimi modificate ale lanţului polipeptidic în funcţie de locul de scindare, iar aceasta depinde, la rândul ei, de structura nervoasă în care se produc opioide, de prezenţa anumitor enzime specifice şi de procesul funcţional în care sunt implicate.

În organism pot fi prezenţi, în afară de opioidele endogene, şi opioide de origine exogenă; astfel, pe lângă binecunoscuta morfină, pot ajunge derivaţi peptidici de digestie ai glutenului şi hidroxilatului de cazeină, frecvent întâlniţi în alimentaţie. Cazeina, sub acţiunea unor enzime proteolitice digestive, poate elibera doi derivaţi cazeo-morfinici cu activitate opiată redusă (beta-cazomorfinele 5 şi 7).

Distribuţia peptidelor opioide endogene şi a precursorilor lor în sistemul nervos, efectuată prin studii imunohistochimice, a arătat că neuronii enkefalinergici sunt răspândiţi pe teritorii mai întinse decât cei endorfinergici.

Neuronii enkefalinergici sunt frecvent interneuroni prezenţi în densitate mare la nivelul nucleilor striaţi, diencefalului, trunchiului cerebral şi măduvei. Au fost puse în evidenţă două căi enkefalinergice lungi, una strio-palidală, iar alta ce face legătura între nucleul central al amigdalei şi stria terminală.

Completări privind distribuţia sistemului enkefalinic au fost aduse de identificarea Met- şi Leu-enkefalinei în LCR, substanţa gri pericisternală, nucleii: accumbens, caudat, putamen, amigdalian, paraventricular, supraoptic, în regiunea perifornicală, hipotalamusul lateral, formaţiunea reticulată, nucleii cohleari şi vestibulari, straturile 1—2 din substanţa gelatinoasă medulară, medulosuprarenală. Având în vedere această răspândire largă, sistemul enkefalinergic a fost apreciat ca făcând parte din sistemul neuro-endocrin difuz (SNED, APUD).

Sistemul endorfinergic este distribuit pe teritorii mai restrânse, fiind limitat la un grup de neuroni endorfinergici hipotalamici din zona tuberală cu proiecţii ascendente în septumul ventral, nucleii accumbens şi paraventricular, cu proiecţii descendente în trunchiul cerebral, substanţa gri periapeductală, locus coeruleus şi formaţiunea reticulată. Un alt *pool* de celule endorfinergice se află în lobii anterior şi intermediar ai hipofizei.

Determinările biochimice au relevat prezenţa endorfinelor şi în substanţa gri periapeductală, talamus, nucleul caudat, măduva spinării, amigdală, sistemul limbic, nucleii trunchiului cerebral.

Fixarea opioidelor pe membranele sinaptice a permis caracterizarea tipurilor de receptori opioizi specifici. Localizarea acestora s-a realizat prin tehnici de autoradiografie cu liganzi marcaţi, punându-se astfel în evidenţă cinci categorii de receptori opioizi, şi anume: Miu, Kappa, Delta, Sigma şi Epsilon.

1. *Receptorii Miu* (cu subtipurile Miu-1 şi Miu-2) prezintă afinitate pentru compuşi morfinici clasici (morfină, codeină etc.), beta-endorfină şi enkefaline. Activarea receptorilor Miu-1 este principala responsabilă de analgezia cu origine supraspinală, în timp ce stimularea receptorilor Miu-2 are ca efect deprimarea ventilaţiei, bradicardie şi euforie. Anta-

goniştii Miu sunt naloxonul, pentozocina şi nalbufina, primul prezentând cea mai înaltă selectivitate.

Receptorii Miu sunt prezenţi atât la nivelul sistemului nervos central (trunchiul cerebral), cât şi în ţesuturi periferice.

2. *Receptorii Kappa* (ketazolinici) au afinitate în special de natură farmacologică pentru agoniştii de tip benzomorfinic (substanţe de sinteză narcotic-analgezice şi nepeptidice, cum sunt ketazocina, bremazocina, nalorfina), dar şi pentru derivaţi de prodinorfină (Leu-enkefalina, dinorfina). Efectele date de activarea acestor receptori sunt: analgezia, sedarea, somnul, catalepsia, ataxia, depresarea ventilaţiei, mioza şi defecaţia.

La rândul lor, receptorii Kappa sunt sensibili la naloxon, ce se comportă ca antagonist. Distribuţia acestor receptori are localizare primară în cortexul cerebral.

3. *Receptorii Delta* interacţionează preferenţial cu enkefalinele, în special cu Leu-enkefalina, mai puţin cu Met-enkefalina. Rolul lor principal este de modulare a receptorilor Miu, dar s-a descris o afinitate şi pentru beta-endorfină, egală cu cea manifestată de receptorii Miu.

4. *Receptorii Sigma* au afinitate enkefalin-specifică şi mai redusă pentru alcaloizi morfinici şi endorfine. Activaţi, sunt responsabili de următoarele efecte: disforie, hipertonie, tahicardie, tahipnee şi convulsii epileptice. Naloxonul este citat ca antagonist.

5. *Receptorii Epsilon* sunt înalt specifici pentru legarea beta-endorfinei.

Atât substanţele opioide exogene (naturale sau sintetice), cât şi cele endogene (endorfinele) se cuplează stereospecific cu receptorii opioizi în sistemul nervos central şi alte ţesuturi, numai forma levogiră a acestor substanţe demonstrând activitate agonistă.

Afinitatea celor mai mulţi agonişti pentru receptori este corelată cu puterea lor analgezică, care de altfel creşte odată cu rata ocupării situsurilor receptoare. Starea ionizată a opioidelor apare ca necesară pentru realizarea unei legături puternice pe situsul anionic opioid receptor.

Acţiuni: opioidele pot prezenta atât acţiuni inhibitoare (predominant), cât şi acţiuni stimulatoare, în funcţie de teritoriul unde acţionează şi de participarea cAMP sau a unor fosfolipide membranare.

Acţiunile inhibitoare (mai ales cele analgezice), apărute ca urmare a legării unui agonist opioid exogen sau endogen, sunt explicate prin stimularea unităţii de reglare a receptorului [proteina G — subunitatea inhibitoare (Gi)] care scindează GTP în GDP, inactivând unitatea catalitică a receptorului, respectiv adenilat ciclaza (Simon şi Hiller, 1978). Urmează scăderea formării de cAMP, însoţită de modularea concentraţiei calciului citosolic şi scăderea activităţii protein kinazelor cAMP-dependente, dublată de reducerea doz-dependentă a fosforilării proteinelor celulare.

Acţionând la nivel presinaptic, peptidele opioide modifică eliberarea altor neurotransmiţători, ca, de exemplu, acetilcolina, dopamina, noradrenalina, substanţa P, prostaglandinele. Reducând transmisia colinergică în

sistemul nervos central prin reducerea eliberării de acetilcolină la nivelul terminaţiilor nervoase, opioidele au un rol important în analgezie şi în alte efecte opioid-dependente.

Toate aceste efecte sunt suprimate de naloxon, ceea ce dovedeşte mediaţia lor prin receptori opioizi. Acelaşi efect de suprimare, dar însoţit de stare de agitaţie marcată („*wet-dog shake*"), se obţine prin administrare de naloxon la animale care au primit cronic intracerebro-ventricular enkefalină sau endorfine (sindrom de abstinenţă).

Având în vedere implicarea opioidelor endogene în comportamentul motor, psiho-afectiv şi psiho-senzorial, s-au obţinut dovezi privind participarea lor în mecanismul psihozelor endogene (schizofrenie şi psihoze afective).

Un rol important îl au, de asemenea, în comportamentul alimentar, prin activarea receptorilor diazepinici care, la rândul lor, ar stimula ingestia de hrană cu apariţia obezităţii.

Alte acţiuni sunt realizate la nivelul aparatului respirator (tuse, vomă, bradipnee), cardio-vascular (hipotensiune, bradicardie), digestiv (miorelaxant, antisecretor, spastic duodenal, constipaţie prin efect contracturant), în funcţie de doză.

Degradarea (inactivarea) opioidelor endogene se realizează asemănător acetilcolinei, mai curând enzimatic decât prin recaptare. După eliberare, enkefalinele sunt rapid degradate (40—60 s) şi efectiv inactivate cel puţin de două endopeptidaze. Una din acestea este o aminopeptidază nespecifică, denumită enkefalinază, larg răspândită în ţesutul nervos, care hidrolizează extremitatea N-terminală a enkefalinelor.

Inactivarea endorfinelor se face mult mai lent, după câteva ore de la eliberare, configuraţia lor spaţială nepermiţând atacarea cu uşurinţă a extremităţii N-terminale; cu cât lanţul lor este mai scurt (endorfinele alfa şi gamma), cu atât sunt mai uşor clivate.

14.2.5. SUBSTANŢA P

Substanţa P (SP), descoperită de von Euler şi Gaddum (1931), este un polipeptid format din 11 aminoacizi, prezent în sistemul nervos central şi cel periferic, celulele enterocromafine ale tubului digestiv, terminaţiile dendritice din piele, tractul genito-urinar, având funcţii de hormon local şi neuromediator.

Cele mai dense concentraţii de SP există în terminaţiile nervoase din straturile 1—3 ale cornului medular dorsal, nucleul senzitiv trigeminal şi al tractusului solitar, substanţa neagră din trunchiul cerebral şi ceva mai reduse în ganglionii bazali, amigdală, habenulă, hipotalamus, talamus. Unele din aceste structuri sunt şi locuri de plecare ale unor căi SPergice: conexiuni cortico- şi reticulo-spinale ce sfârşesc în cornul ventral, fibre de legătură între habenulă şi neuronii dopaminergici din nucleul interpeduncular şi fibre striato-nigrice.

SP este sintetizată la nivelul aparatului ribozomal neuronal şi transportată axonal. Eliberarea (calciu-dependentă) poate fi blocată presinaptic la nivelul terminaţiilor SPergice de către opioide endogene şi

GABA în structurile nervoase și activată atât de unele substanțe chimice exogene (în mod deosebit capsaicina), cât și de stimularea fibrelor nervoase ale trigemenului, nervilor cutanați și fibrelor parasimpatice intestinale.

Inactivarea se realizează cu ajutorul unor enzime catabolizante, mai ales în țesutul renal (tubi și vase renale).

Cercetările sugerează existența a două tipuri de receptori: receptori de tip A, responsabili pentru activitatea neurotropică a SP, și receptori de tip B, care răspund de acțiunile biotrofice ale acestui peptid.

SP este cunoscută ca neuromodulator pe sinapsele neuronale intranevraxiale (medulare), ca și pe sinapsele colinergice sau adrenergice ale unor structuri nervoase și endocrine periferice, cu efecte excitatoare sau inhibitoare în funcție de cantitatea de SP eliberată. Ea intervine în această calitate ca modulator al comportamentului la durere, al setei, al activității locomotorii, precum și în eliberarea unor hormoni din glandele endocrine clasice și ai sistemului APUD.

Efectele SP la nivelul țesutului neuronal sunt mai ales de tip excitator, determinând prin acest mod de acțiune depolarizarea neuronilor postsinaptici din cornul dorsal medular, unele structuri cerebrale (amigdala, neuroni motori corticali, habenulă) sau ganglionare (nucleul senzitiv al trigemenului); efectele reglatoare sunt cel mai frecvent legate de medierea durerii (favorizarea transmiterii), fiind, alături de opioidele endogene (blocanți presinaptici ai SP), una din substanțele-cheie în mecanismul de *„gate-control"* la nivel medular și supramedular.

În același timp însă, SP are și un important efect antistres, fiind capabilă să inhibe aproape complet tulburările funcționale induse de stresul cronic; acest efect se datorează acțiunii SP la nivelul medulosuprarenalelor, de reducere a eliberării de catecolamine, care explică și efectul hipotensiv pe care îl are peptidul la animalele cu hipertensiune arterială spontană.

Alte acțiuni la nivel central și periferic privesc stimularea eliberării de hormoni hipotalamo-hipofizari (LHRF, LH, TSH, STH), pancreatici (insulina), corticosuprarenali (glucocorticoizi) sau ai sistemului APUD (celule secretoare de renină, celule din plexurile Meissner și Auerbach).

SP participă, de asemenea, la realizarea homeostaziei apei în organism, atât prin efect ADH-eliberator, cât și prin acțiunile ei proprii la nivel renal (vasodilatatoare, diuretice și natriuretice).

Efecte puternice de mediere sunt cunoscute asupra musculaturii netede vasculare (factor de relaxare prin acțiuni vasodilatatoare antidromice și permeabilizante vasculare directe sau prin mecanism histaminoeliberator) și digestive (contracturant intestinal).

14.2.6. NEUROTENSINA

Neurotensina a fost izolată de Carraway și Leeman (1973) și reprezintă un tridecapeptid (13 AA), cu partea C-terminală activă, răspândit în sistemul nervos central și glandele anexe ale creierului (girusul parahipocampic, amigdală, substanța nigra, corpii striați, hipotalamusul anterior și posterior, talamus, trunchiul cerebral, bulbul olfactiv, substanța gelatinoasă a nucleului trigemenului, stratul 2 Rexed, hipofiză), precum și în mucoasa intestinului subțire.

Peptidul acționează atât ca neurohormon, cât și ca neuromodulator. Dintre efectele periferice datorate acțiunii pe receptori specifici sunt mai bine cunoscute cele hipotensive, prin relaxarea musculaturii netede vasculare.

La acestea se adaugă acțiuni cardiace inotrop- și cronotrop-pozitive la anumite specii animale, relaxarea sau contracția musculaturii netede a intestinului subțire în funcție de tipul de mușchi, hiperglicemia prin stimularea eliberării de glucagon și inhibarea eliberării de insulină, efecte metabolice (hipercolesterolemie prin participare la absorbție intestinală a colesterolului) și antiinflamatoare, ca agent chemotactic mastocitar și neutrofil.

Efectele centrale sunt exprimate, la rândul lor, prin acțiuni stimulatoare asupra eliberării de LH, FSH, ACTH în calitate de posibil factor eliberator hipotalamic. De asemenea, îi sunt descrise efecte comportamentale: antinociceptive, tranchilizante, sedative, și hipotermizante.

Efectul antinociceptiv a fost confirmat prin administrare generală, intracerebro-ventriculară și subarahnoidiană, și se datorează fragmentului C-terminal, o contribuție importantă având-o aminoacidul arginină în poziție dublă, 8 și 9, efect în care parțial este implicată și veriga opioidă.

14.2.7. FACTORUL NATRIURETIC ATRIAL

Cercetările din ultimele două decenii au stabilit că în afara rolului său de pompă cardiacă aspiro-respingătoare, inima îndeplinește și rol de organ endocrin. Ea eliberează hormonul peptidic denumit atriopeptin, sau factorul natriuretic atrial (ANP — *atrial natriuretic peptide*), alături de alte peptide hormonale cu funcții insuficient cunoscute (VIP, neurotensina, substanța P).

ANP este secretat din granulele cardiocitelor atriale de mamifer, inclusiv umane, sub influența distensiei auriculare. Cea mai mare cantitate provine din celulele urechiușelor atriale drepte și stângi. El este un peptid format din 28 de aminoacizi, cu greutate moleculară de 3 060 de daltoni, eliberat dintr-un precursor inactiv cu 100 de aminoacizi în lanțul polipeptidic.

Datorită rezolvării aspectelor legate de clonare și secventare a genei ANP, astăzi este posibilă sinteza hormonului atât pe cale chimică, cât și prin inserția genei într-o levură sau bacterie.

Excitantul fiziologic al eliberării sale este reprezentat de stimularea receptorilor de întindere *(stretch receptors)*, dată de întoarcerea venoasă crescută (de exemplu, efortul fizic, ingestia crescută de lichide) sau de către distensia auriculară secundară bolilor vasculare.

Lansat în circulație, ANP acționează asupra inimii, vaselor, rinichilor, glandelor suprarenale, creierului și altor organe, producând în principal modificări cardio-vasculare și hidroelectrolitice compensatoare, în

vederea contracarării efectelor date de factorii ce au declanşat distensia auriculară.

Principalele acţiuni biologice ale ANP se exercită la nivel renal direct şi indirect. Pe cale directă hormonul exercită un efect de scurtă durată asupra mecanismului de epurare a sângelui de către glomerul, crescând permeabilitatea membranei glomerulare şi permiţând astfel eliminarea unei cantităţi mai mari de Na şi apă.

La nivelul tubilor distali, ANP diminuează reabsorbţia de sodiu şi apă. Pe cale indirectă hormonul inhibă atât secreţia de renină de la nivelul aparatului juxtaglomerular, cât şi proprietatea aldosteronoeliberatoare a angiotensinei (diminuare între 40—70%), dublându-şi pe această cale efectele diuretice.

ANP inhibă de asemenea şi direct sinteza de aldosteron la nivelul corticosuprarenalei.

O altă proprietate importantă a peptidului este aceea de relaxare a celulelor musculare în tot sistemul vascular şi de puternică inhibare a efectelor vasoconstrictoare ale angiotensinei şi noradrenalinei pentru o durată de 30—80 de minute.

Administrarea de ANP determină dilatarea arterelor mari (arterele vertebrale, femurale, carotide primitive şi coronare). Acţiunea vasodilatatoare este mai marcată asupra arterelor mici renale.

Efectul relaxant vascular poate avea loc atât prin interesarea endoteliului, dar mai ales a celulelor musculare, căci dilataţia persistă pe un preparat vascular cu endoteliu înlăturat.

Modul de acţiune asupra fibrelor musculare netede pare să interfereze fie cu intrarea calciului în celulă, fie cu redistribuirea intracelulară a acestui ion. Mecanismul pare de natură indirectă, prin activarea guanozin monofosfatului ciclic (cGMP), mesager secund care preia semnalul de la ANP cuplat cu receptori specifici membranari, acest nucleotid crescând semnificativ în plasmă şi urină în cazul injectării hormonului.

În acelaşi timp, studiile experimentale arată că ANP se fixează în corpul ciliar, asigurând reglarea presiunii oculare, precum şi în structuri nervoase care intervin în reglarea presiunii arteriale şi a volumului de apă, a concentraţiei de sodiu şi potasiu din organism. La aceasta se adaugă acţiunea de inhibare a sintezei de vasopresină.

În prezent se discută în literatură existenţa unei adevărate familii de peptide natriuretice atriale cu receptori specifici (atriopeptin I, II şi III, cu respectiv 21, 23 şi 24 de aminoacizi), reprezentând secvenţe mai scurte sau mai lungi ce rezultă din metabolismul ANP, care este forma majoră circulantă, dar nu obligatoriu şi cea mai activă la un moment dat.

Aceste fragmente au acţiuni parţial comune, dar şi diferite (de exemplu, AP I manifestă acţiuni coronaroconstrictoare, în timp ce AP II este un potent agent coronarodilatator).

Gradul şi viteza de metabolizare a ANP în produşi cu unele acţiuni antagoniste faţă de „substanţa-mamă“ reprezintă o posibilitate de „acord fin“ intrinsec al acestui sistem în vederea realizării homeostaziei debitului sanguin la nivelul organelor, presiunii arteriale, volemiei şi concentraţiei electroliţilor.

În insuficienţa cardiacă congestivă şi hipertensiunea arterială, secreţia de ANP creşte compensator în vederea contracarării dezechilibrelor cardio-vasculare şi volemice. Tratamente efectuate în acest sens la bolnavii cardiaci s-au soldat cu unele rezultate promiţătoare.

Efortul fizic determină creşterea eliberării în paralel atât a ANP, cât şi a angiotensinei şi aldosteronului, dar din motive diferite: creşterea întoarcerii venoase cu stimularea receptorilor de întindere atrială şi respectiv stimularea aparatului juxtaglomerular, datorată activării simpatice din efort.

14.3. HORMONII LOCALI LIPIDICI

Deşi primele cunoştinţe despre prostaglandinele din lichidul seminal datează de peste 70 de ani, cercetări sistematice asupra lor nu au apărut decât în ultimele decenii, când şcoala suedeză a reluat cercetările asupra structurii şi efectelor fizio-farmacologice ale acestora. După ce Bergström a stabilit că acestea derivă din acizii graşi polinesaturaţi cu 20 de atomi de carbon monocarboxilici, s-a constatat că biosinteza lipidelor biologic active se realizează în trepte, cu participarea endoperoxizilor intermediari în numeroase alte ţesuturi şi organe. Ulterior, au fost identificate enzimele care transformă acizii arahidonic, linolenic şi linoleic în prostaglandine, prostacicline, tromboxani şi leucotriene. S-a precizat că celulele neavând stocuri de precursori, enzima cu rol esenţial în eliberarea de acizi graşi polinesaturaţi din fosfolipidele membranare este fosfolipaza A_2. Acidul arahidonic rezultat este transformat mai întâi în endoperoxizi, sub influenţa ciclooxigenazei, pentru ca din aceştia să se formeze prostaglandinele, prostaciclinele şi tromboxanii, cu ajutorul sintetazelor respective. Pe calea lipoxigenazei iau naştere din aceiaşi acizi graşi polinesaturaţi leucotrienele, având ca treaptă intermediară acizii hidroperoxieicosatetraenoici (5-HPETE, 12-HPETE, 5-HETE etc.).

Sinteza celor peste 20 de lipide biologic active identificate până în prezent şi onorate cu premiul Nobel pe anul 1982 este prezentată în fig. 435.

În ultimii ani a fost descrisă o nouă cale de metabolizare a acizilor graşi polinesaturaţi formatoare de lipoxine, ale căror structură şi acţiuni biologice sunt în studiu. Sistemele enzimatice formatoare de hormoni locali sau autacoizi lipidici găsindu-se în majoritatea ţesuturilor şi organelor, distribuţia prostaglandinelor (A_1, A_2, B_2, D_2, E_1, E_2, $F_{2\,alfa}$ etc.), prostaciclinelor (PGI_1, PGI_2), tromboxanilor (TXA_2, TXB_2) şi leucotrienelor (LTA_4, LTB_4, LTC_4, LTD_4) este larg răspândită în întregul organism. Principalul lor rol biologic este modularea diverselor forme de activitate celulară.

La nivelul aparatului genital feminin, prostaglandinele PGA, PGB şi mai ales PGE provoacă relaxarea uterului negravid, în timp ce prostaglandia PGF_{2alfa} determină contracţia puternică a miometrului atât în

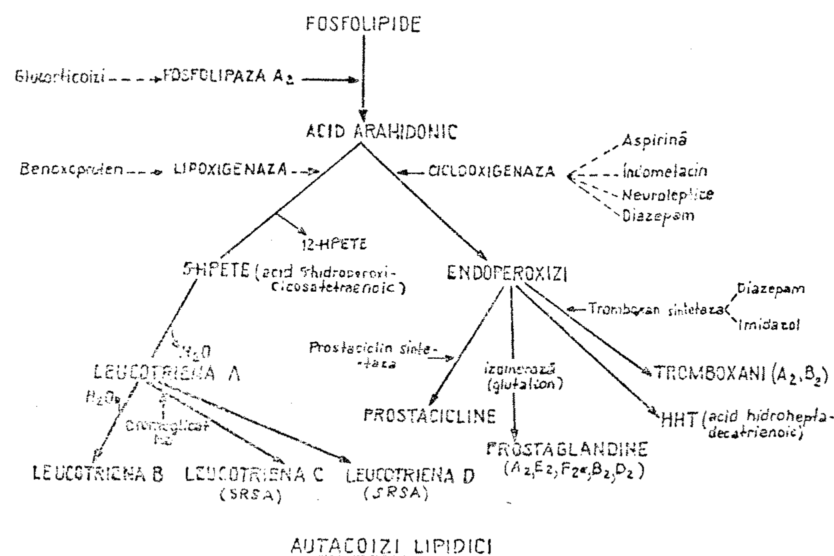


Fig. 435. Biosinteza hormonilor locali lipidici.

timpul, cât și în afara sarcinii. În general, sensibilitatea mușchiului uterin față de prostaglandine este dependentă de statusul endocrin al femeii. Fluctuații mari au fost constatate în timpul diferitelor faze ale ciclului ovarian, răspunsurile cele mai ample observându-se în jurul perioadei de ovulație. Efectul relaxant al PGE_1, de exemplu, este de 3—5 ori mai pronunțat în momentul ovulației. La rândul lor, prostaglandinele $PGF_{2\alpha}$ produc atât contracția miometrului, cât și a trompelor uterine. Prostaglandinele din spermă influențează dinamica uterină și tubară, facilitând progresia spermatozoizilor spre trompă în vederea fecundării ovulului.

În timpul sarcinii crește $PGF_{2\alpha}$ la nivelul uterului și lichidului amniotic. Avorturile provocate prin administrare intraamniotică de NaCl în soluție hipertonă se datoresc activării fosfolipazei A lizozomale și formării de prostaglandine, mai ales $PGF_{2\alpha}$.

Asupra aparatului circulator, hormonii locali lipidici acționează, de asemenea, în mod diferit, în funcție de structura chimică a acestora. Seriile A și E produc efecte vasodilatatoare și hipotensoare, datorită dilatației arteriolo-capilare.

Concomitent cu scăderea presiunii sanguine, debitele cardiac, renal și coronar cresc cu până la 25%.

Contrar PGA și PGE, prostaglandinele din seria F sunt vasoconstrictoare. Prostaglandinele seriilor A și E inhibă secreția gastrică provocată de ingestia de alimente sau histamină.

Musculatura bronșică se relaxează sub influența prostaglandinelor

din grupa E, în timp ce prostaglandinele seriei F și leucotrienele C și D sunt bronhoconstrictoare.

Plămânii reprezintă un loc important de sinteză și metabolizare a prostaglandinelor. Atât hiperventilația, cât și hipoxia cresc eliberarea de prostaglandine bronho-pulmonare. La rândul său, inactivarea se realizează în proporție de 80—90% la o singură trecere prin vasele pulmonare. În afara modificărilor vasculare locale, prostaglandinele participă la reglarea bronhomotricității, alături de ceilalți factori neuro-umorali. În timp ce prostaglandinele din grupul E au efect bronhodilatator, prostaglandina $PGF_{2\alpha}$ este puternic bronhoconstrictoare. Din această categorie fac parte și leucotrienele. Cercetările recente au demonstrat, de altfel, că SRSA *(Slow Reacting Substance of Anaphylaxis)* este un amestec de leucotriene C și D.

Efecte interesante exercită hormonii locali lipidici și la nivelul glandelor endocrine, altele decât cele care aparțin sferei pelvine. Astfel, prostaglandinele seriei E stimulează sinteza de coloid tiroidian, captarea și fixarea iodului pe suportul proteic prin mecanismul activării adenilat ciclazei și formării de cAMP. Se pare că TSH hipofizar activează sinteza de prostaglandine la nivelul celulelor tiroidiene. Efecte similare au fost descrise și la nivelul glandelor paratiroide. Steroidogeneza suprarenaliană stimulată de ACTH este, de asemenea, prostaglandin-dependentă. La nivelul complexului hipotalamo-hipofizar s-au găsit mari cantități de prostaglandine din seriile A și E, cu rol modulator fie asupra transmisiei sinaptice, fie în eliberarea hormonilor hipofizari. Injectate intraventricular, prostaglandinele produc eliberare de ACTH, STH, LH și prolactină, însoțite de efecte neuro-sedative și piretogene generale. Atribuindu-li-se un oarecare rol în modularea reglării termice, s-a presupus că antipireticele interferează cu eliberarea de prostaglandine hipotalamice. S-a constatat că febra indusă de substanțele pirogene crește sinteza de PGE_1 la nivelul centrilor termoreglatori hipotalamici, iar antipireticele (aspirină, indometacin etc.) inhibă formarea acesteia. Eliberarea catecolaminelor și acetilcolinei este, de asemenea, inhibată. Pe plan metabolic, prostaglandinele exercită efecte antilipolitice, reducând eliberarea glicerolului și acizilor grași din țesutul adipos, și împiedică acțiunea lipolitică a catecolaminelor, ACTH, TSH, STH, glucagonului și teofilinei. La baza acestor efecte stă scăderea cAMP intracelular, produsă de inhibarea adenilat ciclazei membranare. În comparație cu modificările metabolismului lipidic, cele ale glucidelor sunt mai puțin importante. De menționat doar hiperglicemia tranzitorie produsă prin acțiunea directă, glicogenolitică, a PGE_1 la nivelul celulei hepatice și stimularea reflexă a eliberării de catecolamine, ca urmare a hipotensiunii induse de prostaglandina respectivă.

Asupra creșterii celulare, prostaglandinele acționează prin intermediul cAMP și ADN, cu participarea ionilor de calciu. PGE_1, de exemplu, crește încorporarea de baze purinice și pirimidinice în nucleotide, determinând proliferarea timocitelor. La rândul său, stimularea sintezei de ADN inhibă efectele metabolice ale prostaglandinelor, asigurând echilibrul creșterii și diviziunii celulare. În neoplazii, acest echilibru devine

ineficient, ducând la creşterea prostaglandinelor la nivelul ţesutului tumoral. În general, hormonii locali lipidici deţin un rol important în asigurarea stabilităţii membranelor lipoproteice celulare şi intracelulare. Fiind ele însele lipide, modifică tensiunea superficială la nivel membranar. Prostaglandinele E exercită o puternică acţiune stimulatoare a transportului activ transmembranar de Na^+, K^+, Cl^- şi Ca^{2+}. Influenţând transportul activ al diverşilor ioni atât la nivelul membranei celulare, cât şi la nivelul organitelor celulare, prostaglandinele participă la menţinerea concentraţiei ionice optime la nivel intracelular.

Datorită distribuţiei şi efectelor biologice multiple, hormonii locali lipidici sunt implicaţi ca factori patogeni în numeroase stări patologice. Dintre afecţiunile în care participarea acestora a fost dovedită fac parte: inflamaţiile acute şi cronice cu toate localizările cunoscute, afecţiunile cardio-vasculare (hipertensiune arterială, angină pectorală şi infarct miocardic), afecţiunile genitale feminine (avort spontan, tulburări ale travaliului, hemoragii menstruale) şi masculine (infertilitate, lipsa orgasmului), bolile gastro-intestinale (ulcer gastric şi duodenal, rectocolită ulcerohemoragică), afecţiunile hematologice (tulburări de agregare plachetară) şi imunologice (stări alergice de tip astmatic, cutanat, artritic etc.) etc.

În reacţiile inflamatoare, de exemplu, se produce o creştere mai întâi a prostaglandinelor PGE şi apoi PGF. Primele contribuie la modificările de permeabilitate vasculară locală, potenţând efectele dilatatoare şi permeabilizante ale bradikininei.

Totodată, ele favorizează procesul de chemotactism leucocitar.

Prostaglandinele $PGF_{2\alpha}$ intervin ulterior pentru a limita efectele acestora.

Spre deosebire de prostaglandine, prostaciclinele şi tromboxanii intervin cu rol determinant în agregarea plachetară. În timp ce prostaciclinele PGI_1 şi PGI_2 posedă proprietăţi vasodilatatoare şi antiagregante, tromboxanii sunt prevăzuţi cu acţiuni puternice constrictoare şi agregante ale plachetelor sanguine. Formarea lor exagerată în condiţii de ischemie şi hipoxie contribuie la hipercoagulabilitatea sângelui şi la trombozarea vaselor sanguine generatoare ale tulburărilor de irigaţie de diferite grade.

La rândul lor, leucotrienele, rezultate din acţiunea lipoxigenazei asupra acidului arahidonic, participă mai ales la reacţiile umorale din inflamaţie şi anafilaxie. Acumularea leucocitelor în focarul inflamator se datoreşte participării predominante a leucotrienei B_4. Lipoxigenaza, găsindu-se din abundenţă în leucocite, formează leucotriene la locul lor de migrare, nu ca produs al procesului inflamator, ci ca mediator al inflamaţiei.

În reacţiile anafilactice de la nivelul căilor aeriene, leucotrienele intervin ca factori locali puternic constrictori ai musculaturii bronşice. Acţiunea bronhoconstrictoare a acestora este de mii de ori mai intensă decât a histaminei şi $PGF_{2\alpha}$. De aceea, leucotrienele sunt considerate ca principalul mediator al fenomenelor clinice din astmul bronşic.

Rolul fiziologic şi implicaţiile fiziopatologice ale lipoxinelor sunt insuficient cunoscute deocamdată.

15. FIZIOLOGIA REPRODUCERII, NAŞTERII ŞI DEZVOLTĂRII NEONATALE

Înmulţirea şi perpetuarea speciei se realizează la mamifere şi om în perioada de maturare sexuală prin acte reflexe şi comportamentale specifice sexului, determinate de variaţiile hormonilor gonadali circulanţi.

Funcţiile de reglare neuro-endocrină a gonadelor femele şi mascule fiind prezentate anterior, în cele ce urmează vor fi trecute în revistă bazele fiziologice ale comportamentului sexual, gestaţiei şi dezvoltarii neonatale, pe de o parte, şi ale travaliului şi lactaţiei, pe de altă parte.

15.1. COMPORTAMENTUL SEXUAL

Comportamentul sexual este un complex de reacţii somato-vegetative şi comportamentale legate de stimularea organelor genitale şi de copulaţia homo- sau heterosexuală. El are la bază acte stereotipe înnăscute, modulate de diverşi factori psiho-sociali şi experienţa anterioară, ca rol fundamental.

Comportamentul copulator se realizează ca urmare a fenomenelor de excitare sexuală, întregite de reflexul de ejaculare. La animale, comportamentul sexual este instinctiv, în timp ce la om apare ca un proces premeditat, deliberat, conştientizat într-o oarecare măsură, cu participarea unor factori de mediu care ţin de condiţii sociale, de psihologie şi etică, având o anumită componentă psiho-afectivă în afara celei neurohormonale. Nu există criterii obiective de apreciere a comportamentului sexual. Se urmăresc totuşi unii parametri, cum ar fi: numărul ejaculărilor într-un anumit timp sau durata perioadei refractare. În general, comportamentul sexual al masculului este de o mai mare complexitate atât în cazul animalelor, cât şi al omului.

Masculul, pentru a-şi finaliza comportamentul sexual, parcurge o serie de etape — de recunoaştere a partenerei, de orientare în mediu, de montă şi ejaculare.

Comportamentul sexual, ca şi celelalte forme ale comportamentului (alimentar, de apărare), are la bază procesul motivaţiei sexuale, care îmbracă aspectul de libido. La rândul său, motivaţia sexuală reprezintă o *latură dinamogenă* înnăscută, determinată de participarea complexului neuro-endocrin, cu tendinţă la perfecţionare pe măsura acumulării experienţei de viaţă, şi o *latură direcţională* înnăscută la animalele inferioare

şi dobândită la om, în funcţie de stimulul ce o declanşează şi de experienţa anterioară.

Sexul psihologic al individului se conturează la vârsta de aproximativ doi ani, prin influenţa factorilor de mediu (îmbrăcăminte diferită pentru fetiţe şi băieţi, imprimarea unor obiceiuri copiilor de către adulţi, specifice unui sex sau altuia etc.).

Motivaţia sexuală apare manifestă la om după contactul său cu anumiţi excitanţi exogeni prezenţi sau doar imaginari, la care se adaugă impregnarea hormonală a formaţiunilor nervoase ajunse la maturitatea anatomică şi funcţională.

Fasciculul median al creierului anterior pare implicat în motivaţia sexuală, ca şi în celelalte aspecte ale acesteia. Implantarea la animale a unor microelectrozi de excitare în această zonă creează senzaţia de reală plăcere, încât animalul apasă pe pedala care-i declanşează excitarea, de mii de ori într-o oră, uitând să-şi manifeste restul comportamentelor fundamentale (nu mai mănâncă, suportă stimulii dureroşi etc.). În explicarea acestei reacţii motivaţionale se includ formaţiuni nervoase care aparţin mezencefalului şi hipotalamusului lateral, spre deosebire de reacţiile de neplăcere produse cu participarea hipotalamusului posterior, a mezencefalului şi a sistemului limbic. La nivelul acestora, se descrie aşa-zisul „sistem de recompensă" şi „sistemul de pedeapsă".

Implantarea unor electrozi cronici de stimulare în zona septală la oameni a realizat senzaţii de plăcere, dispariţia stării de tensiune nervoasă, senzaţie de bucurie şi extaz.

Din punct de vedere al motivaţiei sexuale, masculul este mai dependent de factorii exogeni decât femela, pentru că diversele semnale emise de aceasta sub forma unor sunete, a unor mirosuri specifice trezesc comportamentul sexual al masculului, la care se adaugă şi gradul de impregnare a formaţiunilor nervoase rinencefalice cu hormoni androgeni.

Aceleaşi formaţiuni nervoase sunt implicate şi în comportamentul sexual, ca şi în celelalte tipuri de comportament reprezentate de diencefal, de trunchi cerebral şi sistem limbic.

Animalul castrat este capabil de comportament sexual mai evident sau mai aplatizat, în funcţie de experienţa anterioară.

Ovariectomia realizează dispariţia imediată a receptivităţii sexuale a femelei, în timp ce castrarea nu blochează activitatea sexuală a masculului, iar ejacularea se menţine în prezenţa femelei la estru. Administrarea de androgeni ameliorează comportamentul sexual al masculului castrat, cu revenirea progresivă a componentelor actului copulator.

Dacă masculului castrat i se administrează estrogeni şi progesteron, nu se constată apariţia unui comportament sexual feminin, în timp ce, după ovariectomia femelei adulte, administrarea de androgeni reproduce comportamentul sexual specific masculului, scoţând în evidenţă în special rolul androgenilor pentru diferenţierea sexuală a comportamentului.

Lipsa hormonilor androgeni menţine totuşi comportamentul sexual la maimuţă şi om, spre deosebire de celelalte mamifere, la care dispare. Comportamentul sexual la primate şi om se învaţă pe parcursul vieţii,

apare mai puţin a fi înnăscut, iar prezenţa indivizilor heterosexuali în ambianţă este un factor deloc de neglijat pentru trezirea motivaţiei sexuale. Pubertatea şi, în general, maturizarea sexuală depind şi de factorii educaţionali, de condiţiile oferite de urbanizare, cultură şi alimentaţie.

Copiii din mediul urban prezintă o maturizare sexuală mai precoce decât cei din mediul rural, primii având mai intens stimulat axul hipotalamo-hipofizar de către condiţiile vieţii moderne, ceea ce va duce la sinteza şi secreţia mai precoce a gonadotropilor hipofizari.

Factorii senzoriali prezintă un interes deosebit în apariţia şi manifestarea comportamentului sexual. Printre aceştia figurează stimulii plecaţi de la zona cutanată a organelor genitale, stimulii olfactivi, vizuali şi auditivi sau cei care reprezintă o anumită relaţie socială.

Suprimarea vederii, a olfacţiei şi auzului la animale a dus la dispariţia activităţii copulatorii (iepure, cobai, pisică), după cum dezaferentarea organelor genitale a redus manifestările comportamentului sexual al masculului.

Încă din viaţa intrauterină, androgenii secretaţi de către testiculul fetal vor acţiona asupra hipotalamusului pentru a organiza comportamentul sexual masculin, dar, în acelaşi timp, vor diferenţia şi tractul genital masculin.

Dacă se administrează androgeni fătului feminin, apar semne de pseudohermafroditism şi dezvoltarea comportamentului masculin.

Studii efectuate pe fătul uman au arătat că hipotalamusul este diferenţiat sexual între lunile a 4-a — a 7-a ale vieţii intrauterine şi că testosteronul imprimă secreţia aciclică a gonadotropilor hipofizari printr-o diferenţere tipic masculină a hipotalamusului.

Până în luna a 4-a, hipotalamusul secretă în mod continuu factori eliberatori pentru gonadotropi, iar dacă, după această vârstă a sarcinii, intervine secreţia estrogenică, diferenţierea sexuală feminină a hipotalamusului va determina eliberarea ciclică a gonadotropilor, proces specific sexului feminin.

Spre deosebire de animale, bărbatul adult normal tratat cu exces de androgeni va prezenta un grad redus de hipersexualitate, iar cel homosexual sau heterosexual tratat cu estrogeni va prezenta mai întâi o reducere a nivelului plasmatic de LH iar, mai târziu, homosexualul va avea o creştere a concentraţiei plasmatice de LH. Acest ultim fapt experimental dovedeşte că homosexualul prezintă un creier cu diferenţiere de tip feminin.

Castrarea neonatală la ambele sexe are repercusiuni nefaste asupra diferenţierii sexuale a sistemului nervos şi, în special, a hipotalamusului, dovedind o dată în plus rolul hormonilor gonadali în acest proces. Administrarea de estrogeni în perioada de diferenţiere a hipotalamusului duce la blocarea manifestării comportamentului sexual la ambele sexe, în timp ce lipsa androgenilor la femelă, mai mult decât prezenţa estrogenilor, realizează comportamentul sexual tipic feminin.

Din cele expuse reiese clar că androgenii acţionează mai prompt în apariţia comportamentului sexual la ambele sexe, că locul lor de acţiune

este hipotalamusul implicat în acest proces. La primatele adulte și la om s-a dovedit intervenția androgenilor nu numai în organizarea nervoasă a comportamentului sexual, ci și în rolul activator al fazelor acestuia. Androgenii produc motivația sau pulsiunea sexuală și asigură realizarea procesului copulator, dar, în același timp, produc manifestări și de alt ordin specific masculin, cum ar fi agresivitatea, spiritul de dominație, combativitate etc. Este frecvent întâlnit în clinica umană cazul bărbaților cu hipogonadism, tradus prin timiditate, greutate în ideație, apatie — semne care dispar după tratamentul cu androgeni.

La animale și la om se aduc în discuție și alți hormoni cu rol în modularea comportamentului sexual. Implantele de estrogeni în eminența mediană a masculului reduc comportamentul sexual, probabil prin intermediul prolactinei, a cărei concentrație s-a găsit crescută la aceste animale.

Injectarea intravenoasă de ACTH a redus mult activitatea copulatorie a masculului, dovedind intervenția acestui hormon alături de cea a prolactinei în deprimarea comportamentului sexual.

La bărbații adulți, dozele mari de prednison (peste 30 mg/zi) pot produce oligospermie și inhibarea activității endocrine testiculare, prin prezența la nivelul testiculelor a unor receptori specifici pentru glucocorticoizi, plasați în special pe celulele Leydig. Bărbații cu boală Cushing prezintă scăderea testosteronului plasmatic și a LH prin inhibarea acestora de către hipercortizolemie.

Intervenția glandei tiroide în funcția gonadală este explicată de faptul că hormonii tiroidieni cresc secreția estrogenică și, în special, pe cea androgenică testiculară, că hipotiroidia se însoțește de hipogonadism (impotență sexuală, regresie histologică a testiculelor, scăderea libidoului la femeie și avort), sterilitate, în timp ce hipertiroidia nu se manifestă prin hipergonadism. Tratarea animalelor cu testosteron scade concentrația plasmatică de TSH și de hormoni tiroidieni, blocând alături de aceștia axul hipotalamo-hipofizar.

Intervenția neurohipofizei în reglarea activității gonadelor și, implicit, în finalizarea comportamentului sexual este puțin studiată. Se admite că ocitocina alături de prostaglandine și noradrenalină ajută la transportul spermatozoizilor prin epididim, modulând contractilitatea acestuia. Administrarea de ocitocină atât la femelă, cât și la mascul a realizat intensificarea ovogenezei și spermatogenezei prin stimularea secreției de gonadotropi dar, în același timp, și creșterea în greutate a testiculelor.

În sfera umană s-au făcut dozări de ocitocină plasmatică la femeie în timpul suptului (constatându-se creșterea concentrației sale), cât și în timpul actului sexual. După orgasm, la femeie s-a pus în evidență creșterea activității ocitocinei, iar la bărbați nu s-a constatat nici o modificare a acestui hormon în timpul activității sexuale. Ocitocina, influențând nivelul hormonilor gonadotropi hipofizari, a fost implicată și în deficitul de fertilitate și sexualitate la bărbat, încât se folosește în clinica umană pentru stimularea secreției gonadotropilor și rezolvarea infertilității.

În afara sarcinii, uterul se contractă mai mult la vasopresină decât la ocitocină, în timp ce trompele prezintă activitate contractilă în special la ocitocină.

În timpul actului sexual, în organismul femeii se eliberează ambii hormoni, care au un rol important în ascensiunea spermatozoizilor spre trompele uterine, declanșând unde contractile la nivelul uterului și trompelor.

Iluminarea prelungită la păsări produce hipertrofia ovarelor, în timp ce, la șobolancă, unde ciclul estral este doar de 4 zile, ovulația apare la începutul nopții și poate fi blocată de iluminare. În explicarea rolului iluminării sau întunericului, cât și a ritmului nictemeral asupra funcției gonadale se aduce în discuție intervenția glandei epifize.

Epifiza dispune de o bogată inervație simpatică, prin intermediul căreia luminozitatea mediului ambiant constituie stimulul său fiziologic.

Noradrenalina eliberată la capătul fibrelor postganglionare va stimula pătrunderea triptofanului în celulele glandulare, cu activarea adenilat ciclazei din membrana acestora. cAMP format va induce activarea N-acetil transferazei, care catalizează trecerea serotoninei în N-acetil serotonină și a acesteia în melatonină sub influența hidroxiindol-O-metiltransferazei (HIOMT).

Melatonina — principalul hormon epifizar — are o structură apropiată de a serotoninei, care constituie principalul mediator chimic din mezencefal și care am văzut că acționează în mod inhibitor asupra funcției gonadale. Efectul antigonadal este mai evident la melatonină decât la serotonină.

Menținerea la întuneric a șobolancelor va realiza o creștere a concentrației melatoninei și a HIOMT, în timp ce greutatea ovarelor și secreția gonadotropilor adenohipofizari este redusă; iluminarea continuă are efecte inverse.

La om s-a descris pubertate precoce în cazul unor tumori epifizare sau blocarea gonadotropilor hipofizari în cazul unor hipersecreții de melatonină.

Arginin-vasotocina, octapeptid prezent atât în neurohipofiză, cât și în epifiză, exercită un efect inhibitor asupra organelor de reproducere, în special în faza prepuberală. Deficitul epifizar în acest hormon ar putea realiza hipergonadism prin lipsa efectului frenator epifizar asupra tractului hipotalamo-hipofizar pe linia gonadotropilor.

Observațiile pe om au adus în discuție date contradictorii în legătură cu comportamentul sexual din timpul ciclului ovarian la femeie, unele din acestea scoțând în evidență o exacerbare sexuală în faza ovulatorie, altele relatând aspecte de excitabilitate sexuală pronunțată spre sfârșitul ciclului ovarian, în faza imediat premergătoare menstruației. Aceste observații se bazează pe intervenția diverselor secreții hormonale asupra elementelor nervoase declanșatoare de hipersexualitate, în primul caz prin creșterea concentrației plasmatice de LH.

Nu se cunoaşte exact modul în care diversele *mirosuri* interesează comportamentul sexual, cert este că o serie de date experimentale pe animale au pus în evidenţă modificări ale duratei ciclului estral, cum este cazul şoricioaicelor, cărora li s-a provocat anosmie sau dacă a lipsit masculul din colonie.

La capră şi la oaie, prezenţa masculului grăbeşte ovulaţia, după cum o şoricioaică poate avorta dacă este pusă alături de alt mascul decât cel care i-a produs sarcina.

La maimuţă, mirosul dat de volatilizarea acizilor graşi din vaginul femelei la estru, rezultaţi prin alterarea florei bacteriene sub acţiune hormonală, produce din partea masculului un comportament mai evident de „menajare" şi de „îngrijire" a femelei.

În clinica umană s-au descris cazuri de anosmie asociate cu amenoree, după cum utilizarea unor anumite parfumuri poate constitui o cauză a atracţiei sexuale.

Temperatura influenţează, de asemenea, activitatea gonadelor. Şobolancele expuse în ambianţă rece vor prezenta prelungirea ciclului estral, fenomen în care se include şi secreţia crescută de TRH, dar a cărui intervenţie nu se cunoaşte.

Comportamentul matern este o parte constitutivă a celui reproducător. Include totalitatea manifestărilor organismului femel, care precedă sau urmează apariţia urmaşilor.

Migrarea păsărilor sau a peştilor pentru depunerea ouălelor, construirea de cuiburi la locuri adăpostite de intemperii, grija faţă de pui sunt doar câteva din reacţiile ce compun comportamentul matern.

Distrugerea sistemului limbic în diverse zone ale sale va duce la dispariţia acestor manifestări, dovedind implicarea aceloraşi formaţiuni nervoase şi în această formă de comportament, ca şi în cel de apărare, sexual, de hrănire etc.

În totalitate, comportamentul reproducător asigură perpetuarea speciei. Implicaţiile neuro-endocrine descrise au rol decisiv în exteriorizarea comportamentului reproductiv dar, la om, sunt intim legate de mediul bio-psiho-social care-l modulează.

15.2. PARTICULARITĂŢI FUNCŢIONALE ALE PERIOADEI DE GESTAŢIE

Relaţia mamă-făt. Mucoasa uterină pregătită morfologic şi funcţional de către secreţiile endocrine ale gonadelor feminine şi, în special, de progesteronul secretat în a doua jumătate a ciclului ovarian este capabilă să fixeze oul format prin contopirea materialului genetic al celor doi gameţi. Endometrul conţine celule bogate în glicogen, lipide, proteine şi săruri minerale absolut necesare bunei dezvoltări a produsului de concepţie, devenind deciduă.

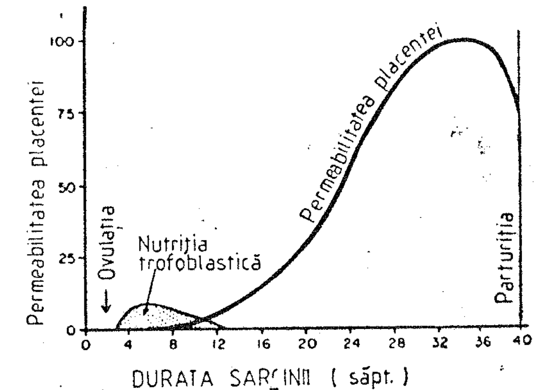


Fig. 436. Nutriţia produsului de concepţie (fazele trofoblastică şi placentară).

În primele săptămâni, nutriţia oului va fi asigurată de trofoblast, ca, mai apoi, placenta să preia această funcţie până la sfârşitul perioadei de gestaţie (fig. 436).

După vârsta de 8—12 săptămâni, este deja prefigurată structura generală viscerală şi somatică a produsului de concepţie, după care urmează o dezvoltare ontogenetică rapidă.

În ultimele 6 luni de gestaţie, greutatea fătului creşte de aproape 800 de ori, iar lungimea sa doar de 6 ori, ceea ce impune un aport nutritiv corespunzător şi o placentă perfect normală.

Dezvoltarea fătului va depinde, deci, de condiţiile mediului său ambiant, adică de organismul matern, care va face permanent un efort de adaptare la cerinţele crescânde ale fătului (cresc frecvenţa cardiacă la mamă, debitul cardiac, volemia, ritmul respirator, procesele anabolice, secreţiile unor glande endocrine etc.).

Relaţia dintre sângele fetal şi cel matern este prezentată în fig. 437, ilustrând circulaţia fetală prin cele două artere ombilicale, cât şi asigurarea circulaţiei uterine prin arterele şi venele uterine.

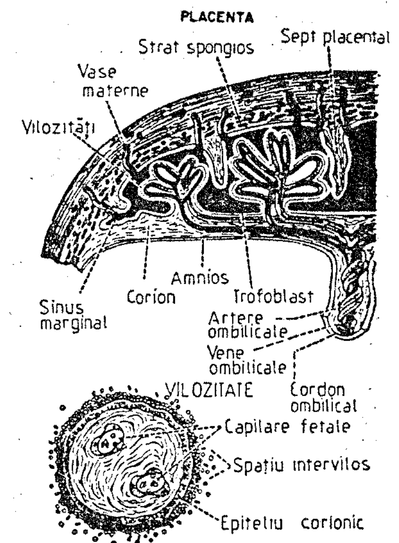


Fig. 437. Structura placentei; relaţia sanguină mamă-făt.

15.2.1. ROLURILE PLACENTEI

Placenta este un organ cu deosebite proprietăţi funcţionale. Permeabilitatea sa permite difuzarea substanţe-

lor nutritive din sângele matern în cel al fătului, cât și debarasarea produșilor de catabolism ai acestuia in sângele matern pentru a fi eliminați. Ca la orice membrană permeabilă, și în cazul placentei difuziunea se bazează pe diferența de concentrație a diverselor substanțe între mediul sanguin fetal și cel matern.

Permeabilitatea placentei crește progresiv cu perioada de gestație începând cu a 8-a săptămână, pentru a atinge un maxim la a 32-a săptămână, după care suferă un proces de îmbătrânire și infarctizare, cu reducerea permeabilității. Pe măsura dezvoltării produsului de concepție are loc și o dezvoltare a suprafeței placentare, dublată de reducerea în grosime a peretelui vilozitar și creșterea permeabilității. Cu totul secundar este procesul trecerii unor celule din sângele fătului în cel al mamei și invers, fenomen întâlnit în special în cazul degradării pronunțate morfologice și funcționale a placentei din cursul gravelor tulburări de nutriție placentară.

Placenta constituie organul prin care fătul elimină CO_2 rezultat din combustiile sale tisulare, datorită diferenței de presiune parțială ce se realizează între sângele fetal și cel matern.

Astfel, CO_2, având o presiune parțială de aproape 48 mmHg în sângele fetal, va traversa membrana placentară spre sângele mamei, unde presiunea parțială a CO_2 este de 40—45 mmHg. În acest caz, schimbul de CO_2 între cele două medii se bazează pe aceleași criterii ca și la schimbul de gaze realizat la nivelul membranei alveolo-capilare a adultului sau al celui dintre lichidul interstițial și capilarele sanguine ale acestuia (solubilitatea CO_2 în apă, viteza de difuziune a CO_2 etc.).

Difuziunea O_2 prin membrana placentară din sângele matern în cel fetal se realizează tot pe baza diferenței de presiune parțială dintre sinusurile placentare, unde presiunea O_2 este de 50 mmHg, și sângele vilozităților ce provine de la făt, cu presiunea parțială doar de 30 mmHg, realizând un gradient de presiune mult mai mare decât în cazul CO_2.

Placenta este considerată un fel de plămân fetal, pentru că la nivelul său au loc schimburile gazoase prin difuziune. CO_2 se transportă sub formă de bicarbonat în proporție de 62%, legat de hemoglobina fetală 30% și solvit 8%. Fătul dispune de un anumit tip de hemoglobină — hemoglobina fetală, prevăzută cu proprietatea de fixare și transport al O_2 mult mai mare decât hemoglobina adultului (fig. 438).

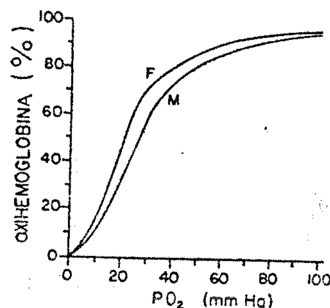


Fig. 438. Disocierea oxihemoglobinei fetale (F) și materne (M).

Se știe, de altfel, că hemoglobina fetală are capacitatea de a transporta O_2 într-o proporție de 20—30% mai mare decât hemoglobina maternă, pe lângă faptul că și concentrația hemoglobinei fetale este cu 50% mai mare decât cea maternă. De asemenea, hemoglobina fetală are posibilitatea să transporte mai

mari cantități de O_2 la presiuni joase ale CO_2, în special în momentul în care la nivelul placentar este cedat CO_2 sângelui matern, care va deveni mai acid comparativ cu cel fetal, care tinde spre alcalinitate.

Printr-o placentă normală, în fiecare minut pot difuza 1,2 mol O_2 pentru un gradient presional de 1 mmHg, ceea ce asigură în bune condiții oxigenarea țesuturilor fătului, alături de particularitățile funcționale ale hemoglobinei fetale deja descrise.

Tot pe bază de gradient de concentrație se realizează la nivel placentar și difuzarea din sângele mamei în sângele fătului a unor substanțe nutritive. Este cazul glucozei, care, având o concentrație de 20—30% mai mare în sângele matern decât al fătului, va difuza spre acesta. Prin același mecanism trec de la mamă la făt, prin intermediul membranei placentare, o serie de ioni, cum ar fi cei de Na^+, K^+, Cl^-, care, fiind utilizați permanent pentru nevoile metabolice și de edificare a produsului de concepție, se vor găsi într-o concentrație mai redusă în sângele fătului decât în cel matern, favorizându-se astfel transferul prin difuziune al acestora de la mamă la făt.

Transferul de Na^+ se reduce prenatal. Acizii grași, având o mare solubilitate în structurile membranelor celulare, vor difuza ușor spre sângele fătului, pentru a asigura o parte din cheltuielile energetice ale acestuia.

Fosfolipidele și colesterolul trec sub formă de lipoproteine (LDL, HDL), după care se desfac de proteine. Fosfolipidele vor fi hidrolizate la nivel placentar, iar la nivelul ficatului fetal acestea se resintetizează din lipide.

Spre sfârșitul perioadei de gestație, când nevoile nutritive și energetice ale fătului sunt mult mai mari, se constată prezența unui transport activ al unor substanțe din sângele matern spre cel fetal, care se găsesc în concentrații mai mari la făt decât la mamă. Este cazul aminoacizilor, al acidului ascorbic, al calciului și fosforului anorganic.

Edemul sau depunerea de fibrinoid între uter și placentă, ca și infarctele placentare vor diminua transferul placentar.

Funcția secretorie a membranei placentare este datorată difuzării, la nivelul său, a unor substanțe formate în organismul fetal, cum este cazul ureei, al acidului uric și creatininei. Datorită difuzibilității mari prin membrana placentară, ureea în sângele fetal se află într-o concentrație puțin mai mare decât în cel matern, spre deosebire de creatinină, care, nedifuzând ușor, asigură un mare gradient între sângele fetal și cel matern.

Placenta îndeplinește și un veritabil rol de rezervor pentru unele substanțe absolut necesare creșterii și dezvoltării fetale. Proteinele și unii ioni, ca cei de Fe și Ca, vor fi stocați în placentă, de unde vor fi livrați spre circulația fetală către sfârșitul perioadei gestative. În același timp, placenta stochează glucoza sub formă de glicogen și este capabilă să redea glucoza necesară în circulația fetală, îndeplinind rolul de veritabil ficat adult. Pe măsura maturării produsului de concepție și a dezvoltării morfologice și funcționale a țesutului hepatic, capacitatea meta-

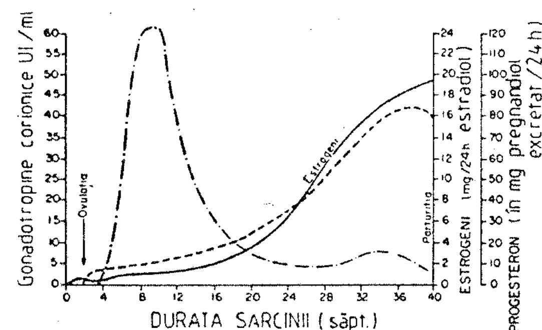


Fig. 439. Secreția progesteronului, estrogenilor și a gonadotrofinelor coriale la diferite vârste de sarcină.

bolică a placentei este tot mai puțin evidentă. În acest fel, placenta are un rol deosebit de important pentru asigurarea aportului nutritiv și de eliminare a produșilor toxici din organismul fetal, în special în prima etapă, când funcțiile ficatului, intestinului, plămânului și rinichiului sunt aproape inexistente.

În toată perioda sarcinii, placenta se va comporta ca un filtru pasiv, ca o membrană dializabilă între sângele matern și cel fetal.

Datorită rolului său în depozitarea vitaminelor, a substanțelor energetice, a apei și a sărurilor minerale, placenta poate asigura o perioadă de timp necesitățile organismului fetal, chiar dacă mama primește o cantitate necorespunzătoare din aceste substanțe.

În afara acestor funcții, placenta este considerată și un veritabil organ endocrin, fiind capabilă să sintetizeze o serie de hormoni, printre care estrogeni, gonadotrofine coriale, progesteron și hormon lactogen.

Gonadotrofinele coriale (glicoproteine cu Mr 36 000) sunt secretate de către celulele sincițiului trofoblastic în fluidele materne. După a 8-a săptămână de la ovulație se constată un maxim secretor al acestor hormoni și o reducere a secreției după aproximativ 16—20 de săptămâni de la ovulație (fig. 439).

Gonadotrofinele coriale au o structură chimică asemănătoare hormonului luteinizant secretat de adenohipofiză, având principalul rol de a bloca involuția corpului galben, favorizând secreția în continuare a progesteronului și estrogenilor de către acesta. Hormonii amintiți secretați în exces vor determina dezvoltarea corespunzătoare a endometrului și încărcarea celulelor sale cu substanțe nutritive absolut necesare nidării și dezvoltării oului. Insuficiența funcțională a corpului galben poate provoca avortul spontan.

Gonadotrofinele coriale influențează la fetusul mascul secreția de testosteron de la nivelul celulelor interstițiale testiculare, care va produce atât creșterea organelor sexuale masculine, cât și coborârea testiculelor în scrot în ultima perioadă a gestației.

Estrogenii secretați de aceleași celule sincițiale ale trofoblastului, în special în perioada finală a gestației (mai mult de 300 de ori decât în

ciclul ovarian normal), sunt reprezentați în special de estriol care, în ovarul femeii negravide, se sintetizează în cantități neglijabile.

Estrogenii placentari reprezentați nu numai de estriol, ci și de estradiol și estronă, nu se sintetizează *de novo*, ci din dehidroepiandrosteron, ca principal compus steroid format în corticosuprarenala fătului, care va suferi o hidroxilare în ficatul fetal, după care ajunge la nivelul placentei. O parte a acestui compus nu se hidroxilează și va trece în androstendion și testosteron, din care se va putea sintetiza o nouă cantitate de estronă, respectiv estradiol.

Din precursorul matern se sintetizează doar 10% din estrogenii placentari. Acești hormoni vor influența atât dezvoltarea țesutului glandular al uterului, cât și creșterea organelor sexuale ale fătului femel.

În același timp, sub influența estrogenilor placentari, simfiza pubiană și articulația sacro-iliacă ale mamei devin mai elastice, iar ligamentele pelvine se relaxează în vederea expulziei fătului. Estrogenii placentari cresc nivelul lipidelor plasmatice și al colesterolului la gravidă, cresc, de asemenea, activitatea sistemului renină-angiotensină, cât și coagulabilitatea sângelui.

Urina gravidei la termen conține 33 mg/zi estrogeni, comparativ cu 0,1 mg/zi la femeia negravidă.

Plasma gravidei conține 150 ng/ml estrogeni, în timp ce, în perioada ovulației, concentrația plasmatică estrogenică este doar de 0,06 ng/ml.

De altfel, dozarea estrogenilor materni ne dă indicații asupra funcționalității complexului materno-placentar.

Progesteronul este un alt hormon secretat de placentă, alături de cel ce provine din secreția corpului galben. Rolul său este deosebit de important în segmentarea oului, în stimularea secrețiilor tubare și uterine în vederea favorizării nidării oului.

Progesteronul stimulează dezvoltarea deciduei, de care va depinde nutriția embrionului, și, în același timp, va inhiba contracțiile uterului gravid în vederea menținerii sarcinii. Placenta secretă în special progesteron și mai puțin 17-hidroxiprogesteron, secretat în special de către corpul galben.

La termen, placenta secretă aproximativ 250 mg progesteron/zi (în cordonul ombilical). În plasma maternă, progesteronul are o concentrație de 11—32 μg/100 ml, iar la negravidă de 0,1—2 μg/100 ml, ce se va elimina prin urină la gravidă sub formă de pregnandiol, în concentrație de 10 mg/24 h la sfârșitul primului trimestru și de 45 mg/24 h la 36 săptămâni de gestație.

Progesteronul placentar trece în circulația fetală și în cea maternă, iar secreția sa continuă atât în placentă, cât și la nivelul corpului galben, chiar dacă fătul este mort. Secreția progesteronică prezentă pe parcursul gestației va constitui element de stimulare și a secreției lactate, alături de *hormonul placentar lactogen* (somatomamotropina), pus recent în evidență (Mr — 38 000). Acest hormon are acțiune similară hormonului de creștere (STH), influențând atât dezvoltarea fetală și mamară, cât și metabolismul glucidic, având ușor efect diabetogen.

La nivelul placentei s-au mai pus în evidență o serie de secreții hormonale:

— *tirotropina placentară*, cu MR de 30 000, care explică dezvoltarea în volum a tiroidei pe parcursul sarcinii;

— *proopiomelanocortinul*, precursor pentru β-lipoproteină și ACTH la nivelul adenohipofizei, iar în lobul intermediar hipofizar precursor pentru MSH, gamma-lipoproteină și β-endorfină. Acest peptid a fost evidențiat în extractul de placentă sau în culturi de țesut placentar, alături de o altă serie de peptide hipotalamice cu rol de stimulatori adenohipofizari (gonadoliberine, somatoliberine, CRH, TRH etc.);

— receptori pentru factori de creștere polipeptidici (EGF, IGF, VIP, SRA etc.);

— factori eicosanoizi (PGE, PGF etc.).

15.2.2. LICHIDUL AMNIOTIC

În mod normal, lichidul amniotic are un volum de 500—1 000 ml, iar studii recente cu izotopi radioactivi au evidențiat înlocuirea totală a apei din acest mediu la 3 ore și a electroliților la 15 ore (Na^+, K^+).

Lichidul amniotic poate fi considerat ca o expansiune a lichidului extracelular al fătului, în special pentru primele luni de sarcină, datorită compoziției sale asigurate prin mecanismul de ultrafiltrare al plasmei. Acest lichid are un important rol trofic datorită conținutului său în substanțe minerale și în proteine, alături de rolul antimicrobian și bacteriostatic asupra bacilului coli, Klebsiellei, stafilococului auriu, Candidei etc. Totodată, lichidul amniotic protejează produsul de concepție de lovituri, striviri, iar conținutul său în catecolamine și prostaglandine participă la declanșarea nașterii.

15.2.3. RASPUNSUL ORGANISMULUI MATERN ÎN PERIOADA GESTAȚIEI

Modificări importante ale funcției organismului femeii gravide asigură menținerea și dezvoltarea produsului de concepție în cavitatea uterină.

Secrețiile placentare vor influența în mare măsură restul glandelor endocrine ale mamei, determinând o creștere în dimensiuni cu aproximativ 50% a adenohipofizei în timpul sarcinii și o intensificare a producției de STH, TSH, ACTH.

În același timp este inhibată secreția de FSH și LH, ca urmare a reacției de tip *feed-back* între aceștia și secreția progesteronică și estrogenică placentară. Glucocorticoizii prezintă o secreție moderat crescută în organismul femeii gravide, mobilizând aminoacizii din țesuturile acesteia, în vederea utilizării lor în sintezele tisulare ale fătului. Spre sfârșitul perioadei de gestație, aldosteronul se secretă în cantități de 2—3 ori mai mari, care, alături de estrogeni, vor reține mai mult Na^+ la nivelul tubilor renali și secundar apa, cu tendință la edem.

Secreția în exces a TSH la femeia gravidă va duce la stimularea sintezei de tiroxină. Glanda tiroidă crește în volum cu aproximativ 50% față de perioada de negravidă.

S-a constatat, de asemenea, și o creștere în volum a glandelor paratiroide, cu stimularea secreției de parathormon (PTH), în special la gravidele care nu primesc suficient Ca^{2+} prin alimentație. Secreția în exces a PTH va reabsorbi mai intens Ca^{2+} din țesutul osos al mamei, va crește reabsorbția renală și intestinală a acestui ion, cu scopul menținerii unui nivel crescut al calcemiei, necesar transferului de calciu la făt în vederea edificării scheletului. Secreția de PTH se va menține crescută și în perioada de lactație. Atât placenta, cât și corpul galben constituie locul de sinteză a unui alt factor hormonal — *relaxin* (polipeptid cu Mr de 9 000), implicat atât în relaxarea ligamentelor pelvine și a simfizei pubiene în timpul nașterii, cât și în relaxarea colului uterin din aceeași perioadă. Se discută, de asemenea, rolul său alături de progesteron în inhibarea motilității uterului gravid.

În domeniul sistemului cardio-voscular se constată o reducere a rezistenței periferice și o creștere a întoarcerii venoase spre inimă, având drept urmare o înmulțire a șunturilor arterio-venoase și o creștere a debitului cardiac cu peste 30—40% față de normal, în special la a 27-a săptămână de gestație, după care, în ultimele 8 săptămâni, ajunge din nou la valorile perioadei de negravidă.

Sub influența estrogenilor și a aldosteronului secretat în exces cresc volumul fluidelor extracelulare și, implicit, volumul sanguin cu peste 35% în a doua parte a sarcinii, ceea ce explică reducerea hematocritului prin hemodiluție. Spre sfârșitul sarcinii, măduva osoasă devine mai activă pentru eritropoieză și concentrația sângelui atinge valorile normale.

În ultima perioadă a sarcinii, organismul matern are în circulația generală un plus de 1—2 litri de sânge, din care va pierde 1/4 în momentul nașterii.

Respirația organismului femeii gravide se intensifică pe toată perioada gestației, în special în ultimul trimestru, datorită creșterii metabolismului bazal și, deci, a consumului de O_2, cu formare în exces de CO_2. Oxigenul utilizat de gravidă în ultimele săptămâni de gestație crește cu peste 20% față de normal, ceea ce va determina creșterea debitului ventilator datorită sensibilității mai mari a centrilor nervoși respiratori față de CO_2, realizată de progesteron. Ca urmare, debitul ventilator poate crește cu 40—50% față de normal în ultima săptămână de gestație, în timp ce presiunea parțială a CO_2 arterial va fi mai scăzută.

Pentru a fi asigurată o ventilație corespunzătoare, va crește frecvența respiratorie, deoarece volumul curent va scădea prin expansiunile tot mai reduse ale diafragmului, pe măsura dezvoltării uterului.

Datorită acumulării crescute a produșilor de catabolism atât ai organismului matern suprasolicitat metabolic în perioada gestației, cât și ai celor proveniți de la făt, rinichiul mamei își va intensifica activitatea. Va crește, astfel, reabsorbția tubulară de Na^+, Cl^- și apă sub influența hor-

monilor steroizi secretați în exces atât de corticosuprarenală, cât și de placentă. Filtrarea glomerulară este, de asemenea, stimulată, cu scopul eliminării compensatorii a apei și electroliților.

Datorită efectului relaxant pentru fibrele musculaturii ureterale a progesteronului și a relaxinului, la femeia gravidă se întâlnește o dilatare moderată și a ureterelor, la care participă și compresiunea lor de către uterul gravid, care împiedică pasajul corect al urinei de la rinichi spre vezica urinară. In asemenea cazuri se pot asocia infecții rebele datorită stazei ureterale.

În ultima parte a perioadei de gestație, **metabolismul bazal** crește cu 15—20%, prin intervenția hormonilor tiroidieni, corticosuprarenali și sexuali secretați în cantitate mai mare decât la femeia negravidă.

Acoperirea nevoilor energetice din această perioadă se realizează pe seama unui aport alimentar crescut, produs de un apetit mai pronunțat.

În perioada edificării noului organism cresc nevoile în proteine, glucide, lipide, în vitamine și săruri minerale, care, dacă nu se aduc în cantități suficiente fătului, pot realiza deficiențe în dezvoltarea somatică și nervoasă. Datorită unui aport suficient de material energetic și nutritiv, în ultimele două luni de sarcină fătul își dublează greutatea.

Pentru formarea sângelui, fătul are nevoie în medie de 375 mg Fe, iar organismul mamei necesită în plus încă 600 mg Fe pentru formarea cantității de sânge suplimentar (1—2 l).

Dieta săracă în fier poate produce atât anemia mamei, cât și a fătului. O parte din aceste substanțe organice și anorganice sunt stocate pe parcursul sarcinii la nivelul placentei, de unde se vor elibera în circulația fătului în ultima perioadă a sarcinii, când nevoile metabolice ale acestuia sunt atât de mari. Prezența vitaminei K în cantitate suficientă la mamă este absolut obligatorie pentru sinteza la făt a protrombinei, cu scopul prevenirii hemoragiilor cerebrale din timpul nașterii.

Ca urmare a unei alimentații corespunzătoare și a secrețiilor endocrine amplificate, greutatea corporală a femeii gravide crește cu peste 10 kg, în special în ultimul trimestru de sarcină. Din acest surplus ponderal, peste 3 kg se datoresc fătului și 1,8 kg lichidului amniotic, placentei și membranelor fetale. Sunt situații rare, când surplusul ponderal al gravidei poate depăși 30 kg printr-un depozit anormal de grăsime la nivel subcutanat.

15.3. PARTICULARITĂȚI FUNCȚIONALE ALE PERIOADEI FETALE ȘI NEONATALE

După nidare, oul continuă să se dezvolte pe parcursul celor 40 de săptămâni de gestație, fiindu-i asigurate toate condițiile de către noul organ format în uterul matern — placenta. Pe măsura progresării sarcinii, produsul de concepție crește în lungime paralel cu vârsta, încât, dacă la 12 săptămâni lungimea fătului este de aproximativ 10 cm și la

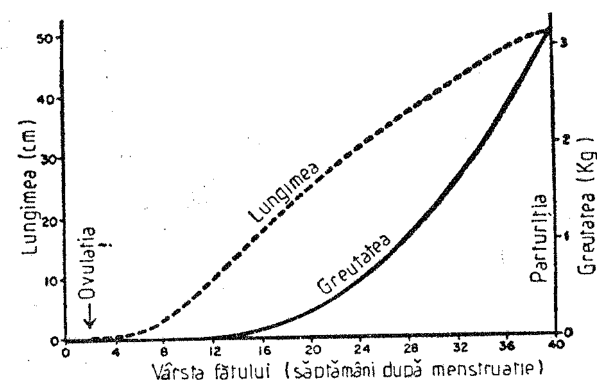


Fig. 440. Relația lungime-greutate la făt.

20 săptămâni de aproximativ 25 cm, la sfârșitul gestației atinge în medie 53 cm (fig. 440).

În prima lună de gestație, greutatea fătului aproape nu se modifică, iar la cinci luni și jumătate va fi de 450 g. Greutatea fetală crește progresiv, având o valoare de 1,260 kg la 8 luni, iar la naștere greutatea este de 3,200 kg, cu variații între 2 și 4,5 kg. După o lună de la fertilizare, inima produsului de concepție prezintă ritm de contracție, cu o frecvență de aproximativ 65 de bătăi/minut, care va ajunge la 140 de bătăi pe minut înainte de naștere. Din a 3-a săptămână de gestație, straturile mezoteliale placentare vor forma celulele roșii nucleate, iar, după a 4-a săptămână, țesutul mezenchimal fetal și cel endotelial vascular fetal vor forma celule roșii anucleate. Ficatul își manifestă funcția hematoformatoare din a 6-a săptămână de gestație, în timp ce splina și restul țesutului limfatic vor forma celule sanguine abia după 3 luni, în același timp cu măduva osoasă, care va prelua progresiv spre sfârșitul sarcinii funcția hematoformatoare a fătului, iar zonele extramedulare vor pierde progresiv această funcție.

Hemoglobina conținută în sângele fătului, denumită și hemoglobină fetală, se deosebește totalmente de cea a adultului privind calitățile sale de transportor de gaze la nivelul sângelui. Față de hemoglobina adultului, cea fetală are posibilitatea să fixeze O_2 la presiuni parțiale mult mai mici și să poată transporta cu 30% mai mult O_2.

La nou-născut, numărul globulelor roșii este de 5,7 milioane/mm^3 datorită unui grad de hipoxie din timpul perioadei fetale, constatându-se apoi o reducere până la 3,25 milioane/mm^3 în săptămânile a 8-a — a 10-a postnatal, cu o revenire la valorile inițiale abia după 2—3 luni de viață extrauterină.

Globulele albe ale nou-născutului sunt în număr de aproximativ 25 000/mm^3, mai multe de cinci ori față de valorile adultului normal.

În primele trei zile după naștere, concentrația bilirubinei plasmatice este de 5 mg/100 ml, în loc de 1 mg/100 ml — valoare care se reduce

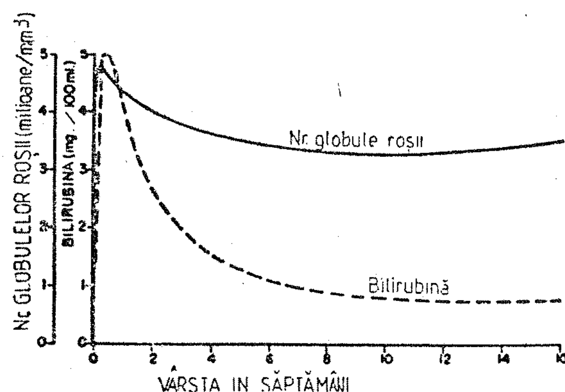


Fig. 441. Valoarea bilirubinemiei și a globulelor roșii la făt.

progresiv pe măsură ce ficatul nou-născutului va fi capabil să conjuge acest pigment cu acidul glucuronic pentru a-l elimina prin bilă (fig. 441).

Hiperbilirubinemia nou-născutului este fiziologică și se manifestă prin colorația în galben a tegumentelor și, în special, a sclerelor acestuia. În incompatibilitatea de Rh, când tatăl este Rh pozitiv, deci și fătul, iar mama Rh negativă, anticorpii anti-Rh de origine maternă vor hemoliza intens globulele roșii ale fătului și nou-născutului, cu formarea unei prea mari cantități de bilirubină și hipercolorația tegumentelor nou-născutului. De asemenea, în aceleași condiții, în circulația periferică a nou-născutului nu mai apar hematii adulte, acestea, rămânând în stadiul de eritroblast (eritroblastoza nou-născutului), nu vor putea asigura transportul gazelor în condiții fiziologice. La nou-născut se constată, de asemenea, o reducere în plasmă a factorului VIII și a protrombinei, deoarece, prin lipsa unei flore microbiene adecvate din colon, nu se sintetizează suficientă vitamina K, apărând tendința la hemoragii a nou-născutului.

Imediat după naștere se impun unele ajustări ale circulației sângelui pentru a asigura hematoza la nivelul plămânului sau fluxul sanguin necesar funcțiilor ficatului.

Circulația fetală are particularitățile ei total deosebite față de adult, pentru că în perioada intrauterină plămânul nu este practic în funcțiune, iar ficatul are funcții metabolice reduse. Placenta, în schimb, este foarte bine irigată, ceea ce obligă cordul fetal să trimită la acest nivel o cantitate suficientă de sânge.

Sângele care se întoarce de la placentă se varsă în ductul venos și în cantitate mică ajunge și la ficat (fig. 442).

Ajuns în atriul drept prin vena cavă inferioară, sângele va trece direct și în cel stâng, prin foramen ovale. După oxigenare, sângele venit de la placentă ajunge în compartimentele stângi ale inimii și din ventriculul stâng ajunge în vasele capului și ale membrelor inferioare.

Sângele ce provine din extremitatea cefalică a fătului ajunge prin vena cavă superioară în atriul drept și, de aici, în ventriculul drept, care-l va trimite prin artera pulmonară, de unde va ajunge în aorta descendentă, prin canalul arterial, iar apoi la placentă, prin cele două artere ombilicale, pentru oxigenare.

Din întreaga cantitate de sânge a fătului, doar 55% trec prin placentă, iar restul, de 45%, trece prin zona periferică a organismului fetal.

Plămânii primesc doar 12% din întreaga masă de sânge în timpul perioadei fetale, iar după naștere acest procent crește de 3—4 ori.

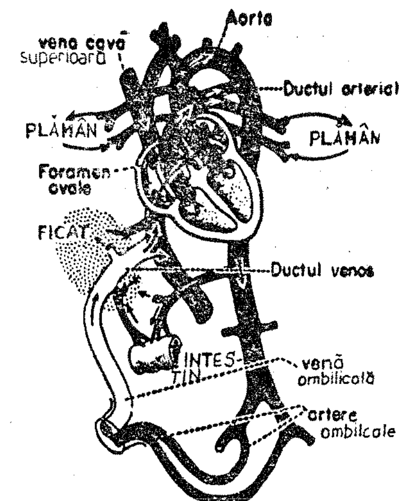


Fig. 442. Circulația fetală.

La naștere scade foarte mult fluxul de sânge al placentei, motiv pentru care se constată o presiune mult crescută în aortă, în ventriculul și atriul stâng. În același timp se constată o dublare a valorii rezistenței vasculare periferice.

Ca rezultat al distensiei pulmonare, după naștere scade rezistența vasculară pulmonară. În timpul vieții fetale, condițiile de hipercapnie și hipoxie create în plămân vor duce la o vasoconstricție pronunțată a vaselor pulmonare, iar, după naștere, când prin ventilație pulmonară se elimină CO_2 și crește aportul de O_2, apare o evidentă vasodilatație, cu reducerea presiunii în artera pulmonară, în ventriculul drept și atriul drept.

Din cele relatate, reținem faptul că presiunea sângelui în atriul drept este redusă, spre deosebire de cea din atriul stâng, unde este crescută, obligând sângele din atriul stâng să treacă spre cel drept prin foramen ovale. Membrana acestui orificiu va fi însă alipită septului interatrial și comunicarea dintre atrii se va închide. Într-un procentaj, mic, acest orificiu interatrial poate să rămână neînchis toată viața, cu repercusiuni circulatorii. Același fenomen al diferenței de presiune sanguină dintre aortă și artera pulmonară (presiune mare în aortă, mică în pulmonară) va duce la închiderea și a canalului arterial. În primele cinci ore după naștere, când canalul este permeabil, sângele va curge dinspre aortă spre pulmonară exact invers ca în viața fetală. Ca urmare a acestui fapt, se constată o constricție puternică a fibrelor musculare din peretele canalului arterial și, în cel mult 1—8 zile, este blocat fluxul sanguin dinspre aortă spre pulmonară, iar, după 1—2 luni, acest canal se fibrozează.

Este vorba, deci, mai întâi de o închidere funcțională a canalului arterial și apoi de una anatomică, impusă de necesitățile funcționale ale nou-născutului.

Dacă în perioada de făt presiunea parţială a O_2 sângelui din canalul arterial este doar de 15 mmHg, aceasta va creşte până la 100 mmHg după 5—6 ore postnatal, ceea ce explică într-o oarecare măsură şi tendinţa la constricţie a fibrelor musculare netede din canalul arterial. Persistenţa canalului arterial va crea mari dereglări funcţionale în circulaţia sanguină a nou-născutului şi, de aceea, se impune închiderea sa chirurgical.

Sângele venei ombilicale se varsă direct în vena cavă inferioară, ajungând într-o mică cantitate şi la ficat. La 1—3 ore după naştere, peretele muscular al ductului venos se contractă puternic, nemaipermiţând trecerea sângelui la nivelul său. Ca urmare, va creşte presiunea venei porte de la 0 mmHg la 6—10 mmHg şi se va permite intrarea sângelui în sinusurile lobulilor hepatici, cu asigurarea unei circulaţii funcţionale a ficatului.

Volumul sanguin al nou-născutului are o valoare de 300 ml imediat după naştere, la care se adaugă 75 ml proveniţi din cordonul ombilical şi aproximativ încă 250—300 ml de provenienţă extravasculară.

Debitul cardiac al nou-născutului este de aproximativ 550 ml/minut, fiind de 2 ori mai mare ca la adult, comparativ cu masa corporală. Sunt situaţii în care pierderile masive de sânge la nivel placentar, din timpul naşterii sau prenatal, să reducă evident debitul cardiac la nou-născut.

În prima zi de viaţă extrauterină, presiunea arterială a nou-născutului are o valoare medie de 70 mmHg/50 mmHg, iar în următoarele luni aceste valori vor fi de 90 mmHg/60 mmHg, crescând progresiv an de an şi atingând valorile adultului doar în perioada adolescenţei.

Rinichiul fetal are un rol secundar în timpul vieţii intrauterine comparativ cu cel al mamei sau al placentei, care menţin echilibrul hidroelectrolitic al fătului pe tot parcursul gestaţiei. După naştere, rinichiul nou-născutului va dobândi performanţe fiziologice din ce în ce mai mari, având un rol predominant în homeostazia organismului, totuşi neatingând valorile de la adult.

Prezenţa la nou-născut a unei concentraţii mai crescute în plasmă a unor hormoni reglează fluxul sanguin renal şi debitul filtrării glomerulare, cum este cazul prostaglandinelor. Din punct de vedere funcţional, rinichiul nou-născutului se deosebeşte de cel al copilului mare sau al adultului. La naştere, rinichii reprezintă un procentaj mare din greutatea corpului. Faţă de adult, diametrul glomerulilor este de două ori mai redus, iar membrana bazală a capilarelor mai subţire. La naştere sunt deja formaţi aproape toţi nefronii. Concentraţia urinei în primele 2—3 zile după naştere este de 600 mOsm/l, iar după 14 zile de 1 400 mOsm/l.

Debitul urinar diferă de la primele zile postnatal către sfârşitul primei luni de viaţă extrauterină. În primele 48 de ore, nou-născutul poate să nu formeze urină, după cum în prima zi poate urina 15—20 ml, pentru ca, în a 12-a zi, volumul urinar să atingă deja 227 ml. Debitul filtrării glomerulare are o valoare de 0,4—4,8 ml/minut în primele 5 ore după naştere, de 17,9 ml/min după 2—3 zile şi de 30 ml/min pentru restul perioadei neonatale.

Dacă se infuzează nou-născutului soluţie de glucoză 5% în primele cinci ore după naştere, se constată o creştere a debitului urinar — fenomen observat şi la prematuri. Bineînţeles că şi la nou-născut debitul urinar va depinde de hormonii vasoconstrictori formaţi în organismul său, cât şi de cei ajunşi pe cale placentară de la mamă, după cum şi valoarea presiunii sângelui ce irigă glomerulii renali are o deosebită importanţă.

Faţă de adult, urina nou-născutului este mai diluată, având concentraţia de cel mult 700 mOsm/l în primele zile, pentru că proteinele plasmatice se află în procentaj redus, iar formarea ADH este total insuficientă. Sodiul este eliminat prin urina nou-născutului, deoarece în această perioadă activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron este mult scăzută, iar reabsorbţia sodică tubulară încă insuficientă, după cum se constată şi o limitare a activităţii pompei Na^+, K^+-ATPază.

Acest fapt explică de ce în urina tubului distal a nou-născutului şi a copilului mic creşte concentraţia Na^+, K^+ şi Cl^-, necesitând administrarea unei cantităţi zilnice de 2—4 mEq Na^+, K^+, Cl^-/kg.

Valoarea calciului total şi ionizat din serul nou-născutului la termen este mai mare ca la adult, scade în primele 4 zile postnatal şi apoi atinge valorile adultului, în timp ce concentraţia serică a magneziului este identică cu cea de la adult.

Nivelul seric al fosfaţilor este de 6,55 mg/l în primele 24 de ore, de 8 mg/l în primele două săptămâni şi de 5,75 mg/l la o lună, valori identice cu cele de la prematuri.

Hormonul paratiroidian este pus în evidenţă în plasma nou-născutului după 48 de ore de la naştere, deşi în sângele cordonului ombilical acest hormon nu apare.

Calcitonina este crescută în plasma nou-născutului, în special la copiii prematuri.

Fosfataza alcalină serică are valoarea de 35—105 U/l la naştere şi de 70—250 U/l după prima lună, în timp ce produşii de metabolism ai vitaminei D_3 [25 OHD_3 şi 1,25 $(OH)_2D_3$] au valorile adultului.

Acidifierea urinei este evidentă după primele două săptămâni de viaţă extrauterină a nou-născutului la termen şi după 4 săptămâni la cei imaturi, denotând funcţia excretorie a tubilor renali pentru ionii de hidrogen. Reabsorbţia bicarbonaţilor se realizează ca la adult, începând cu prima săptămână de viaţă extrauterină.

Pentru echilibrul acido-bazic trebuie menţionată presiunea parţială a CO_2 în sângele nou-născutului la termen ca fiind de 33,5 mmHg după 2—3 săptămâni de la naştere, comparativ cu a adultului, care este de 39 mmHg, în timp ce concentraţia totală a CO_2 este de 21,21 mmol/l la nou-născut şi de 25 mmol/l la adult.

Copiii nou-născuţi pierd multă apă prin evaporare, cu atât mai multă, cu cât copilul este plasat în condiţii de mediu cu temperatură ridicată şi fără umiditate. Pierderile urinare şi fecale de apă sunt de aproximativ 80 ml/kg/zi după zilele a 5-a, a 7-a. Eliminarea prin urină a unei cantităţi mari de ioni, cât şi reabsorbţia insuficientă a apei alături de pier-

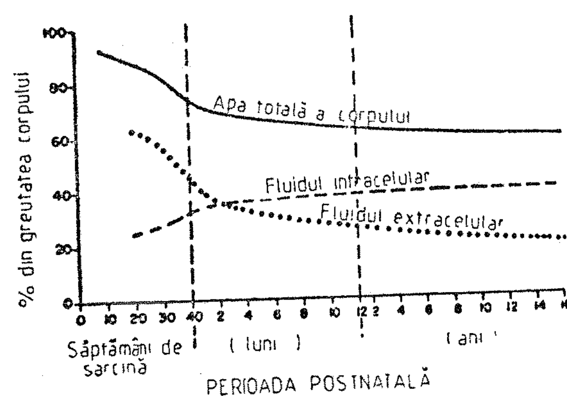


Fig. 443. Valoarea lichidelor intra- și extracelular, comparativ cu a apei totale la făt și postnatal.

derea acesteia și pe cale cutanată expun nou-născutul la virarea pH-ului spre acidoză și deshidratare. De altfel, metabolismul nou-născutului este de aproximativ două ori mai mare decât al adultului, în funcție de greutatea corporală, având o tendință la acidoză datorită imperfecțiunii sistemelor biologice și chimice de tamponare a excesului acid rezultat din oxidațiile celulare.

Rinichiul — principalul organ implicat în eliminarea ionilor de hidrogen din organism, este încă imperfect la naștere și abia la sfârșitul primei luni de viață extrauterină își capătă unele performanțe funcționale. De aceea osmolaritatea urinei nou-născutului este atât de mică, lipsind capacitatea de concentrare a tubilor uriniferi. Față de osmolaritatea plasmei, urina nou-născutului este concentrată doar de 1,5 ori față de 4 ori la adult.

La naștere, organismul conține apă într-un procentaj de peste 70%, comparativ cu adultul, la care apa reprezintă doar 58% din greutatea corporală (fig. 443).

Față de adult, la care predomină apa în spațiul intracelular, la nou-născut este evident sectorul extracelular și, pe măsura creșterii celulelor, raportul se inversează.

Sodiul total și clorurile sunt mai crescute la nou-născut ca la adult, comparativ cu greutatea corporală, dar potasiul, magneziul și fosfații sunt mai reduși.

Respirația în timpul vieții fetale practic nu se manifestă, deși către sfârșitul lunii a treia de gestație mișcările respiratorii se pun în evidență, fiind determinate fie de unii stimuli tactili, fie de asfixie. Aceste mișcări respiratorii sunt totuși inhibate de prezența la nivelul alveolelor a unei anumite secreții, cât și de compoziția chimică a plasmei, care nu constituie încă un factor stimulator pentru centrii bulbari. În acest mod se

evită pătrunderea la nivelul plămânului fetal a unei cantități de lichid amniotic și meconiu rezultat din secrețiile gastro-intestinale ale acestuia.

După ligaturarea cordonului ombilical, placenta nu mai asigură oxigenarea nou-născutului și eliminarea CO_2 rezultat în organismul acestuia din metabolismul tisular. Ca urmare, în sângele nou-născutului se acumulează CO_2, care va constitui factor de stimulare a centrului inspirator bulbar, cu declanșarea primei respirații. La acest fapt mai contribuie excitațiile transmise centrului bulbar și de la exteroceptorii cutanați, prin manevrarea nou-născutului de către personalul medical, cât și de temperatura mediului ambiant, care este inferioară celei intrauterine.

Dacă prima respirație nu apare, hipoxia și hipercapnia care devin tot mai pronunțate vor constitui stimuli suplimentari pentru centrii respiratori, ducând la apariția primului inspir. Sunt situații în care este deprimat centrul respirator bulbar al nou-născutului de către o doză prea mare de anestezic administrată gravidei în momentul nașterii, ceea ce întârzie apariția mișcărilor respiratorii, ca și în cazul prelungirii timpului de expulzie fetală, când se instalează un grad pronunțat de hipoxie. Diverse grade de hemoragii cerebrale posttraumatism obstetrical pot afecta, de asemenea, funcția centrilor respiratori din bulb.

Rezistența la hipoxie este mult mai mare la nou-născut decât la adult. Insuficiența respiratorie produsă de blocarea respirației timp de 4—5 minute la adult poate produce moarte, în timp ce nou-născutul rezistă la hipoxie 15 minute.

După naștere, dacă timp de 10 minute nu s-a inițiat respirația, pot apărea modificări funcționale la nivelul diverselor regiuni cerebrale (talamus, coliculii cvadrigemeni inferiori, nucleii motori corticali și medulari), cu repercusiuni funcționale grave pentru viața nou-născutului.

La naștere, alveolele pulmonare sunt lipite datorită prezenței la nivelul lor a unui strat de lipide, cu o tensiune mare superficială, încât, pentru a deschide alveolele pulmonare, este necesar să acționeze o presiune negativă de aproximativ 25 mmHg.

Surfactantul secretat din lunile 1 — a 3-a de gestație, de către anumite celule ale epiteliului alveolar, are proprietatea să reducă tensiunea superficială a lichidului alveolar și să permită deschiderea alveolelor. De altfel, pe tot parcursul vieții, surfactantul menține alveolele uscate și deschise, iar insuficiența secretorie a acestei lipoproteine produce colapsul pulmonar și imposibilitatea expansiunii plămânilor.

Surfactantul — în strat monomolecular — se găsește interpus între aerul alveolar și stratul de lichid din alveole, realizând o tensiune superficială cu o valoare mult mai mică decât dacă ar exista în contact aer-apă. La imaturi, secreția surfactantului este mult redusă, ceea ce explică decesul frecvent al acestora, imediat după naștere, prin insuficiență respiratorie.

Prima respirație realizează în spațiul intrapleural o presiune negativă de 50 mmHg, ca urmare a unui travaliu efectuat de musculatura inspiratorie. Plămânii nu se destind decât la o presiune negativă de 39 mmHg, iar, la —50 mmHg, în plămân intră aproximativ 40 ml aer.

în expir se realizează o presiune pozitivă, probabil dată de rezistenţa vâscoasă a lichidului bronşiolar. În următoarele 40 de minute după naştere, respiraţiile se normalizează, având o frecvenţă de 38—40/min şi un volum curent de 15—16 ml. În acest fel se realizează un debit ventilator de 640 ml/min, mai mare de două ori, în funcţie de greutatea corporală, decât la adult, în timp ce capacitatea funcţională reziduală a nou-născutului are o valoare doar la jumătate faţă de a adultului.

Datorită lumenului redus al căilor respiratorii, rezistenţa la flux este mare la nou-născut, iar complianţa pulmonară — care exprimă raportul dintre volum şi presiunea pulmonară — este scăzută (la adult, complianţa are valoarea de 0,13 l pentru presiunea de 1 cm apă); când presiunea alveolară creşte cu 1 cm apă, plămânii vor primi 130 ml aer.

Tractul gastro-intestinal prezintă, de asemenea, unele particularităţi la făt şi nou-născut faţă de copilul mare sau adult. Încă din a 9-a săptămână de gestaţie, sunt puse în evidenţă vilozităţile intestinale, mai întâi disparate, iar după a 14-a săptămână se găsesc pe tot intestinul subţire. Din a 10-a, a 12-a săptămână sunt evidenţiate şi criptele lui Lieberkühn. Microvilii de pe enterocite apar după a 8-a, a 10-a săptămână, denotând potenţa absorbantă a acestora. În aceeaşi perioadă, în colon apar plexurile Meissner şi Auerbach, iar, după 6 luni, distribuţia normală a celulelor ganglionare este o realitate. Către sfârşitul gestaţiei, fătul va ingera aproximativ 500 ml pe zi de lichid amniotic, ceea ce probabil are rol stimulant asupra dezvoltării activităţii enzimelor digestive.

Fenomenele motorii digestive au fost mai puţin studiate atât la făt, cât şi la nou-născut. Se ştie că deglutiţia se manifestă din a 16-a, a 17-a săptămână, şi că fătul ingurgitează 2—7 ml de lichid amniotic în 24 de ore începând de la această vârstă, cantitate care va creşte progresiv, pe măsura dezvoltării sarcinii, ajungând la 500 ml pe zi imediat înaintea naşterii.

În lichidul amniotic, fătul elimină şi meconiul rezultat din secreţiile proprii ale celulelor tractului digestiv, cât şi din resturile neabsorbite ale lichidului amniotic ingerat. Hipoxia intensifică procesul de formare a meconiului.

La prematuri, reflexul deglutiţiei este mai puţin evident şi, de aceea, pentru nutriţia lor se utilizează gavajul. Abia după a 34-a săptămână de gestaţie suptul şi deglutiţia sunt perfectate, iar, în cazul unei neconcordanţe între aceste două acte motorii, asociată cu apnee, poate apărea refluxul gastro-esofagian, cu inundarea căilor respiratorii şi asfixie.

Din a 12-a — a 14-a săptămână, se pune în evidenţă activitatea dizaharidazelor, care se perfectează progresiv spre a 24-a săptămână de gestaţie. După 30 de săptămâni s-a constatat şi activitatea lactazei, care devine tot mai evidentă postnatal; nou-născuţii care nu conţin această enzimă în sucurile digestive prezintă intoleranţă la lactoză.

După a 16-a săptămână în lichidul amniotic s-a pus în evidenţă şi amilaza pancreatică, deşi activitatea acestei enzime creşte după a 22-a săptămână de viaţă intrauterină. Amilaza pancreatică nu este prea activă nici după naştere, motiv pentru care nou-născutul nu poate absorbi decât dizaharidele pe care le ingeră ca atare sau ca monozaharide.

Fenomenul de absorbţie la nivelul intestinului fetal şi al nou-născutului se manifestă, de asemenea, diferenţiat faţă de adult, ţinând cont de prezenţa unor imaturităţi funcţionale.

Astfel, glucoza se absoarbe într-un procentaj mic. După vârsta de 1 an, transportul maxim de glucoză la nivelul intestinului subţire este de 5,8 mmol, în timp ce la adult are valoarea de 20 mmol sau chiar mai mult. La imaturi se constată o malabsorbţie a hidrocarbonatelor, explicând deficitul de substrat energetic al acestora. Absorbţia proteinelor se realizează la făt probabil fără ca acestea să fie degradate, prin procesul de pinocitoză, iar aminoacizii sunt transportaţi ca atare — probabil prin procese active, ca şi la adult. Nou-născutul este capabil să-şi sintetizeze proteine, astfel încât, cu o dietă adecvată, mai mult de 90% din aminoacizii ingeraţi vor fi utilizaţi pentru edificarea proteinelor proprii.

Peptidazele pancreatice şi intestinale sunt adecvate pentru digestia nou-născutului, având a activitate mult mai slabă la imaturi.

Începând din a 12-a săptămână de gestaţie, lipidele sunt absorbite prin mucoasa intestinală a fătului, punându-se în evidenţă lipaza din a 16-a, a 18-a săptămână, cu o activitate maximă după săptămâna a 28-a. După naştere, activitatea lipazică creşte progresiv până în jurul vârstei de 9 luni, permiţând o bună degradare a lipidelor ingerate de către nou-născut şi o bună absorbţie. Se cunosc mai puţine date despre lipaza linguală formată în zona bazei limbii, care ajută în mare măsură la digestia grăsimilor de către nou-născut.

La prematur, absorbţia lipidelor în intestin este redusă, pentru că la aceştia şi sinteza sărurilor biliare este scăzută. Sărurile biliare la nou-născut se găsesc în cantitate suficientă pentru a favoriza absorbţia grăsimilor în prealabil emulsionate. Steroizii şi fenobarbitalul administrat în cantităţi mari la gravidă vor creşte concentraţia sărurilor biliare la copil.

Funcţiile ficatului sunt încă imperfecte la nou-născut. Incapacitatea metabolică a ficatului este relevată de o hipoproteinemie (1 g/dl) şi hipoglicemie (30—40 mg/dl) evidentă. Sinteza de glicogen în ficat se pune în evidenţă începând cu a 9-a săptămână de gestaţie, iar funcţia glicogenopexică a ficatului apare spre a 40-a săptămână. După naştere se eliberează 90% din glicogenul hepatic al nou-născutului, pentru a face faţă nevoilor energetice în lipsa glucozei de la mamă, în urma ligaturării cordonului ombilical.

Refacerea depozitului de glicogen hepatic se realizează abia în a 2-a săptămână de viaţă extrauterină, cu condiţia unui aport exogen suficient în hidrocarbonate.

Sinteza glucidelor din glicerolul din lipide şi din proteine (gluconeogeneza) la nivel hepatic se realizează într-o proporţie mică la nou-născut, explicând hipoglicemia. Capacitatea celulei hepatice de a conjuga bilirubina cu acidul glucuronic este redusă, motiv pentru care bilirubina va fi eliminată în cantităţi prea mari în primele zile după naştere.

Deficienţa ficatului în sinteza factorilor coagulării sângelui este evidenţiată la nou-născut prin apariţia riscului microhemoragiilor postnatale.

Dacă mucoasa intestinală este alterată morfologic şi funcţional, bacteriile, virusurile, endo- şi exotoxinele ajunse în tractul digestiv al nou-născutului pot trece în circulaţia generală, producând diverse îmbolnăviri.

Laptele matern conţine nu numai anticorpi, dar şi leucocite şi o serie întreagă de alte substanţe care vor interfera cu flora bacteriană ce colonizează intestinul nou-născutlui, prevenind pătrunderea antigenelor în organism.

Metabolismul bazal al nou-născutului este mai crescut de două ori faţă de adult, ceea ce explică reducerea în greutate cu 5—10% sau cu 20% a acestuia în primele 2—3 zile după naştere.

Suprafaţa corporală este mult prea mare comparativ cu greutatea nou-născutului, încât şi pierderile de căldură vor fi apreciabile. Iată de ce, în primele ore după naştere, se constată o scădere bruscă a temperaturii corporale cu 3—4°C, care apoi revine la valorile iniţiale după 7—8 ore, dar suferă mici variaţii în primele zile de viaţă extrauterină. Este vorba şi despre imperfecţiunea termostatului nervos hipotalamic la nou-născut, care nu poate încă realiza homeostazia termică. La prematuri, hipotermia este mai pronunţată, motiv pentru care aceştia se menţin în incubatoare cu temperatură constantă pentru că nu-şi pot regla singuri temperatura optimă supravieţuirii.

La făt, 70% din energia utilizată pentru dezvoltare este acoperită prin oxidarea glucozei ce provine din organismul matern, 5—20% din sinteza lactatului la nivel placentar şi 20% din aportul matern de aminoacizi.

Imediat după naştere, producţia calorică este de 35—40 kilocalorii/zi, ceea ce impune o sursă corespunzătoare de materiale energogene aduse prin alăptare, gavare sau pe cale parenterală (intravenoasă). În primele ore după naştere, câtul respirator scade de la valoarea 1 la 0,7, ceea ce denotă degradarea lipidelor endogene, deoarece glicogenul hepatic este deja metabolizat. Dacă aportul exogen energetic nu este suficient, apar hipoglicemia, acidoza, insuficienţa cardio-respiratorie, hipotermia şi moartea nou-născutului.

Funcţiile **sistemului nervos** sunt puse în evidenţă încă din a 3-a — a 4-a lună de gestaţie, deşi nici după naştere acestea nu sunt perfecte. După primul trimestru de sarcină, reflexele periferice ale fătului sunt prezente, cu o perfectare a lor spre sfârşitul ultimului trimestru. Deşi începutul procesului de mielinizare a principalelor tracturi nervoase este pus în evidenţă încă din primele luni de gestaţie, mielinizarea completă a tracturilor piramidale se realizează abia după primul an de viaţă extrauterină, permiţând motricitatea voluntară, mersul, controlul cortical al micţiunii şi defecaţiei etc.

Imaturitatea funcţională a sistemului nervos este explicată şi de imaturitatea anatomică a structurilor nervoase. În primul an de viaţă, creierul copilului creşte mult, iar în al doilea an aproape că nu-şi modifică greutatea, având la începutul celui de al treilea an de viaţă greutatea creierului adultului. De altfel, în această perioadă s-au închis suturile şi fontanelele oaselor capului, încât nu este permisă dezvoltarea în continuare a ţesutului cerebral.

Comportamentul copilului în primul an de viaţă este redat în fig. 444, care arată progresele psiho-motorii ale acestuia în funcţie de dezvoltarea anatomică a sistemului nervos central, constituind criterii de apreciere a stării de sănătate.

Aportul insuficient de substanţe proteice atât în dieta gravidei, cât şi a copilului după naştere va duce nu numai la un deficit în dezvoltarea somatică, dar şi în cea a sistemului nervos central, cu grave tulburări senzoriale şi mentale.

Fig. 444. Manifestările copilului în primul an de viaţă.

În sfera **endocrină** pot apărea unele modificări care, de cele mai multe ori, reprezintă răspunsul unor tratamente hormonale la femeile gravide sau al unor boli endocrine ale acestora. Dacă hipofiza anterioară a mamei va secreta cantităţi crescute de tireotrop în timpul sarcinii, copilul se va naşte cu un oarecare grad de hipertiroidie sau va manifesta o hipotiroidie temporară dacă mama s-a tratat cu exces de hormoni tiroidieni ori dacă ea prezintă un grad de hipertiroidie.

Copiii nou-născuţi din mame diabetice vor prezenta o hipersecreţie insulinică, ceea ce le va produce o hipoglicemie până la 20 mg/dl.

Deficienţa metabolică a mamei diabetice va induce la făt o dezvoltare necorespunzătoare somatică şi nervoasă şi un grad înalt de mortalitate intrauterină sau imediat după naştere. Copiii născuţi cu semne de hermafroditism sunt proveniţi din mame care au primit un tratament cu androgeni în exces sau care au dezvoltat o tumoră secretoare de androgeni în cursul gestaţiei.

Sistemul endocrin la nou-născut este bine dezvoltat comparativ cu rinichiul, ficatul, sistemul nervos central, încât nu se întâlnesc prea des în practica medicală disfuncţii endocrine în această perioadă a vieţii, decât unele temporare, ce ţin de organismul matern.

Necesarul în substanţe minerale şi vitamine se asigură la făt de către circulaţia feto-placentară. Pe parcursul gestaţiei, fătul depozitează în medie 22,5 g de calciu şi 13,5 g de fosfor, în special în ultima lună, când aceste elemente sunt absolut necesare pentru creşterea în greutate şi pentru osificarea scheletului fetal. Până în luna a 4-a de gestaţie,

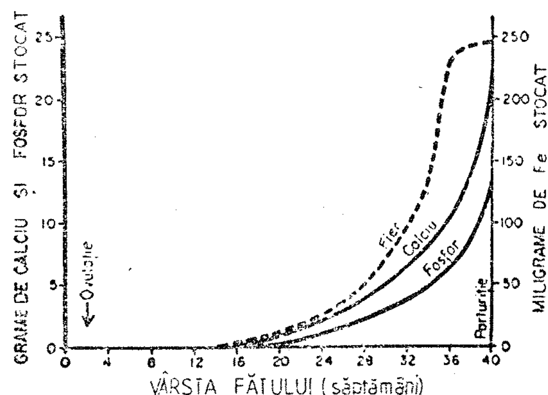


Fig. 445. Stocarea fosforului, calciului şi fierului în organismul fetal.

scheletul fătului are doar o structură cartilaginoasă, după care urmează impregnarea cu săruri de calciu şi apariţia ţesutului osos dur.

Lactaţia va asigura în continuare un aport suficient şi necesar definitivării procesului de osificare a nou-născutului.

Vitamina D nu interesează prea mult creşterea în greutate a fătului, dar este absolut necesară în organismul matern pentru absorbţia calciului la nivelul tractului său gastro-intestinal. Această vitamină trece din circulaţia mamei în cea a fătului şi se poate depozita în ficat, de unde va fi utilizată în perioada de nou-născut. Finalizarea osificării necesită după naştere un aport crescut de calciu, furnizat de către laptele matern, dar, pentru a se absorbi în intestin, calciul are nevoie de prezenţa vitaminei D. Deficitul în această vitamină produce la copil rahitismul, mai evident la prematuri.

Faţă de calciu şi fosfor, fierul este mai repede fixat în organismul fetal (fig. 445) începând cu a 3-a săptămână de gestaţie, când este absolut necesar sintezei de hemoglobină. Endometrul progestativ fixează, de asemenea, o anumită cantitate de fier, pe care o va ceda celulelor trofoblastului în vederea realizării la făt a eritropoiezei. Restul fierului provenit de la mamă se va fixa în ficat ca depozit (aproximativ 1/3), de unde va fi livrat postnatal în procesul de sinteză continuă a hemoglobinei, pe parcursul următoarelor 4—6 luni de viaţă, fiind suficient chiar în condiţiile în care nou-născutul nu ar primi deloc fier prin alimentaţie.

În situaţia în care dieta mamei pe parcursul gestaţiei nu i-a asigurat un aport suficient de fier şi, deci, fătul şi nou-născutul nu dispun de acest element în depozitul hepatic, în următoarele 2—3 luni de la naştere se instalează o anemie severă.

Ca şi la adult, prezenţa vitaminelor în organismul fetal şi al nou-născutului este obligatorie, deoarece, jucând rol de biocatalizatori, vitaminele vor favoriza şi vor accelera unele procese metabolice („aminele vieţii").

Complexul vitaminelor B este necesar proceselor oxido-reductoare atât de intense la făt şi nou-născut, în special vitamina B_{12} şi acidul folic, care favorizează creşterea organismului şi în special hematopoieza.

Vitamina C condiţionează formarea ţesuturilor fibroase din organism şi ajută la prefigurarea matricei cartilaginoase şi apoi osoase a viitorului os. Ţesuturile fetale nu depozitează vitamina C, ceea ce impune şi la făt şi la nou-născut un aport zilnic în această vitamină. Laptele matern va asigura nou-născutului cantitatea necesară de vitamină C pentru procesele oxido-reductoare ale organismului, cât şi pentru sinteza structurilor intercelulare, alături de aportul în dietă al acidului ascorbic din sucul de citrice după a 3-a săptămână de viaţă extrauterină.

Vitamina E este necesară dezvoltării şi segmentării oului, deficitul său producând avortul spontan.

Vitamina K ajunsă din circulaţia maternă la făt va favoriza sinteza protrombinei şi a factorului VII al coagulării sângelui la nivelul ficatului fetal. Deficitul de vitamină K realizează la făt şi la nou-născut microhemoragii în diferite proporţii, favorizate de traumatismul obstetrical. Abia după prima săptămână de viaţă extrauterină, când se formează flora microbiană în colonul nou-născutului, se iniţiază procesul sintezei vitaminei K, în prezenţa căreia ficatul realizează sintezele amintite.

Ficatul poate fi considerat un fel de „grefă străină", din punct de vedere genetic, în organismul mamei. Fătul şi placenta conţin antigene de histocompatibilitate de origine paternă, total străine pentru organismul mamei, care se poate apăra imunologic.

Celulele sinciţiului trofoblastic sunt blocate în reacţia lor antigenică prin prezenţa la nivelul lor a unei substanţe ce conţine sialomucină, care le acoperă. Această substanţă nu permite reacţia imunologică între celulele fetale şi limfocitele materne.

În cursul sarcinii, *reactivitatea imunologică maternă* scade, dovedită prin faptul că timusul involuează, iar rezistenţa mamei faţă de unele infecţii este mai redusă. Cercetările *in vitro* au pus în evidenţă proprietăţi imunosupresive ale gonadotrofinei coriale şi ale somatomamotrofinei coriale. Se aduce, de asemenea, în discuţie prezenţa unor anticorpi blocanţi ce apar în cursul sarcinii şi care produc la mamă o hiporeactivitate imunologică.

În situaţia în care limfocitele materne nu sunt inhibate de către aceşti anticorpi şi trec prin placentă, ar trebui să realizeze un impact imunologic în organismul fătului, mai ales că placenta nu este total impermeabilă faţă de celulele din sângele mamei. Se cunosc date care atestă faptul că prin placentă trec şi celulele fătului către mamă şi ale mamei către făt, bineînţeles, în procentaj redus.

Nu apare reacţie imunitară în organismul fătului, presupunându-se că secreţia de către placentă a unei alfa-sialoglicoproteine (fetuina) are rol imunosupresor la făt şi este prezentă în circulaţia acestuia şi după naştere, blocând răspunsul imunologic fetal.

Cercetări mai recente arată că, începând cu săptămânile a 9-a—a 12-a de viaţă intrauterină, celulele hepatice fetale reacţionează totuşi

la antigene străine. Important este faptul că fătul se naşte cu o putere imunitară umorală provenită de la mamă, care-l protejează de agresiunile antigenice în primele 5—6 luni de viaţă extrauterină.

Folosind markeri genetici, s-a putut demonstra că IgG din sângele cordonului ombilical provine de la mamă şi că în primele luni de sarcină pasajul acestei imunoglobuline de la mamă la făt este mult mai lent decât spre sfârşitul gestaţiei. Imunoglobulinele M se găsesc în cantităţi foarte mici la făt, iar IgA nu s-a pus în evidenţă. Această imunoglobulină se transmite nou-născutului prin alăptare, apărându-l de infecţiile digestive.

Fătul prezintă o imperfecţiune şi a mecanismelor sale nespecifice imunitare. Astfel, puterea opsonocitofagică a serului fetal este mult scăzută faţă de adult, existând un deficit de IgM, properdină şi C_3 din complement.

După 20 de săptămâni de gestaţie, sistemul imunocompetent poate răspunde la antigenii externi. Deşi celulele sistemului limfoid se înmulţesc în a doua parte a gestaţiei, maturarea sistemului imunitar continuă mult timp postnatal, până la pubertate. Dacă concentraţia IgG atinge valoarea adultului după un an de viaţă, cea a IgA va avea această valoare abia după 8—10 ani.

Către sfârşitul primei luni de viaţă extrauterină, nou-născutul prezintă o reducere la jumătate a concentraţiei gamma-globulinelor serice — suportul anticorpilor, ceea ce va corespunde unei scăderi evidente a apărării imunitare, concentraţie care va reveni la normal abia după 6—20 de luni de viaţă extrauterină.

Anticorpii proveniţi de la mamă, fie prin circulaţia feto-placentară, fie prin colostru sau laptele matern, vor proteja nou-născutul în primele 6 luni de viaţă faţă de o serie de infecţii grave, cum ar fi poliomielita, difteria, variola.

Reacţia alergică la nou-născut se întâlneşte foarte rar. După perioada de nou-născut, odată cu maturizarea capacităţii de sinteză a anticorpilor, pot apărea la copii reacţii alergice, ca eczeme, diverse manifestări gastro-intestinale etc.

15.4. NAŞTEREA

Realizarea expulziei produsului de concepţie este posibilă dacă există o concordanţă fiziologică între mai mulţi factori ce ţin de organismul matern, de placentă şi de făt.

15.4.1. FACTORI DE DECLANŞARE ŞI ÎNTREŢINERE A TRAVALIULUI

Factorii materni. Sunt în primul rând de natură uterină, produşi de dezvoltarea şi creşterea componentelor uterului pe parcursul gestaţiei, înmulţirea aferenţelor senzoriale de la sfera uterină spre formaţiunile nervoase superioare, modificări biochimice în deciduă, pe măsura creşterii vârstei sarcinii, traduse prin eliberarea unor cantităţi mai mari de mediatori chimici (histamină, catecolamine, kinine) sau de prostaglandine, atât în deciduă, cât şi în lichidul amniotic.

Pe parcursul sarcinii, uterul suferă o creştere şi o dezvoltare impresionantă, încât de la lungimea de 6—7 cm evoluează până la 30—35 cm şi de la o capacitate de 4—5 ml ajunge la cea de 5 000 ml.

Miometrul va suferi un proces de hiperplazie şi hipertrofie, atingând în a 4-a lună de gestaţie grosimea de 2 cm, timp în care se înmulţesc şi organitele celulare (mitocondrii, ribozomi, reticul endoplasmatic, aparat Golgi). Spre sfârşitul gestaţiei creşte distensibilitatea uterului, al cărui perete se reduce în grosime, fiind doar de 0,5—1 cm, uterul devenind un organ sferoid.

În componenţa miometrului se găsesc în părţi egale fibre musculare propriu-zise şi ţesut conjunctiv cu fibre colagene şi elastice, pe baza cărora se va dezvolta uterul pe parcursul gestaţiei şi nu va opune o rezistenţă parietală faţă de presiune, dar asigurând echilibru în irigaţia materno-placentară.

Fibrele musculare miometrice se dezvoltă mult pe parcursul sarcinii. De la lungimea de 50—90 μm ajung la cea de 800 μm, şi de la o grosime de 3—4 μm la cea de 10 μm, ducând implicit la acumularea proteinelor contractile şi a materialului energogen necesar contracţiei. Pe măsura dezvoltării celulelor miometriale, creşte mult şi suprafaţa lor, cu înmulţirea şi a receptorilor membranari faţă de histamină, adrenalină şi noradrenalină, bradikinină, ocitocină, cu mari implicaţii în procesul naşterii.

La nivelul regiunii istmico-cervicale predomină fibrele conjunctive şi elastice, fibrele musculare fiind în proporţie doar de 10%, ceea ce explică distensibilitatea mare a acestei zone în momentul travaliului.

Administrarea la şoarece de estrogeni şi relaxină a arătat o reducere a consistenţei colului uterin, prin creşterea conţinutului în apă a sectorului extracelular, ceea ce dovedeşte rolul hormonilor placentari în modificările ţesutului conjunctivo-elastic al colului şi segmentului uterin atât în cursul sarcinii cât şi al naşterii. În perioada de dilataţie a acestei zone au fost puse în evidenţă la microscopul electronic tasări şi îngustări ale fibrelor colagene şi elastice datorită activării colagenazelor şi a proteazelor de la acest nivel, iar în substanţa fundamentală s-a constatat o acumulare de hidroxiprolină, tirozină şi fenilalanină.

Astfel, în cursul sarcinii şi parturiţiei între corpul şi colul uterin sunt manifeste nu numai deosebiri morfologice, dar şi biochimice, care vor explica diferenţa de comportament a acestor zone în perioada de contracţie şi de relaxare.

Factorii extrauterini, implicaţi în mecanismul naşterii, includ modificările organismului matern şi ale relaţiei mamă-placentă, aspecte ale îmbătrânirii placentei şi ale deficitului său nutriţional, modificări ale toleranţei imunologice placentare, diverşi factori neuro-endocrini etc.

Factorii fetali prezintă o deosebită importanță în declanșarea travaliului. Este vorba despre o serie de secreții hormonale crescute la făt, în special în ultimul trimestru, cum este cazul TSH și ACTH.

Corticotropul hipofizar, cât și secreția corticoizilor ar explica dezvoltarea funcțiilor plămânului sau ale altor organe în vederea adaptării la viața extrauterină, cât și răspunsul fătului la efortul de expulzie.

Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal pare să aibă un rol deosebit în declanșarea nașterii la specia umană, mai ales că nivelul plasmatic al corticoizilor este mult ridicat înainte și în timpul travaliului, nașterea putându-se declanșa și prin injectarea în lichidul amniotic de corticosteroizi; imaturii prezintă, de asemenea, o dezvoltare evidentă a glandelor corticosuprarenale.

Dacă în momentul nașterii se dozează în sângele cordonului ombilical ocitocina și vasopresina, acești doi hormoni se vor găsi în concentrație mult mai mare în sângele fetal, decât în cel recoltat de la mamă. Acest fapt dovedește că în procesul nașterii participă în special ocitocina fetală și mai puțin cea de proveniență maternă, eliberată ca răspuns la hipoxia care se instalează în organismul fătului în perioada de expulzie.

Factorii placentari. Placenta — ca organ tranzitoriu — cu o importanță deosebită respiratorie, nutritivă, endocrină și excretorie pentru făt, va interveni activ și în procesul nașterii.

Funcția endocrină a placentei are o semnificație aparte, tradusă prin posibilitatea sintezei unor hormoni proteici și sterolici, așa cum am văzut. Din ultima categorie amintim estrogenii și progesteronul, al căror raport se inversează spre sfârșitul sarcinii față de faza inițială.

Creșterea sintezei de progesteron va determina reducerea excitabilității miometrului și apariția relaxării uterului, prin intensificarea activității beta-receptorilor adrenergici, fenomen întâlnit până în faza de prenaștere.

În momentul declanșării travaliului se inversează raportul secretor estrogeni-progesteron, crescând secreția estrogenilor și diminuându-se cea a progesteronului. În acest fel, estrogenii vor stimula alfa-receptorii adrenergici, care vor produce creșterea excitabilității și contractilității miometrului. Acești hormoni placentari influențează și permeabilitatea membranară față de ioni, realizând depolarizarea sau hiperpolarizarea acestuia. Progesteronul placentar în concentrație normală are efect hiperpolarizant, cu reducerea concentrației K^+ intracelular și scăderea potențialului de membrană până la valoarea de —60 mV, în special în zona de inserție a placentei.

Blocând transporturile active transmembranare, prin blocarea ATP-azei, se reduce și fenomenul de cuplare a excitației cu contracția, încât progesteronul realizează liniștea uterină.

Concentrația progesteronului în timpul gestației este mare, atât în spațiul intracelular, cât și în cel extracelular, deoarece placenta la termen secretă progesteron într-o concentrație medie de 250 mg/24 h.

În timp ce progesteronul reduce excitabilitatea și contractilitatea miometrului, prin acțiunea asupra unor receptori specifici, estrogenii secretați de placentă, în special spre sfârșitul ultimului trimestru, vor stimula contracția uterină, producând o creștere a concentrației de noradrenalină și acetilcolină, care vor activa pompele active ionice, ducând la apariția unui potențial de acțiune propagabil, declanșator de contracții.

În declanșarea nașterii intervin, deci, în deplină unitate atât factorii placentari și fetali, cât și cei materni, care vor acționa asupra miometrului pregătit morfologic și funcțional de către secrețiile endocrine din perioada gestației și a travaliului.

O serie de autori au încercat să explice nașterea prin intervenția ocitocinei, aducându-se în discuție o serie de fapte experimentale care susțin ipoteze, dar și fapte care o infirmă. Pe măsura creșterii sarcinii, uterul gravid devine tot mai receptiv la ocitocină, iar nașterea poate fi declanșată și prin administrarea exogenă de ocitocină; dar este, de asemenea, real și faptul că blocarea eliberării factorilor retrohipofizari nu afectează evident contracția miometrului.

Studii radioimunologice recente au pus în evidență faptul că în cursul travaliului nu apar modificări semnificative ale concentrației ocitocinei în sângele și urina parturientei, după cum femeile cu diabet insipid pot naște în condiții normale, deși eliberarea hormonilor retrohipofizari este total insuficientă.

Ocitocina de origine fetală își adaugă efectul celei de origine maternă în vederea realizării unei contracții eficiente uterine; spre sfârșitul sarcinii s-a pus, de asemenea, în evidență și o reducere marcată a activității ocitocinazei — enzimă ce degradează ocitocina.

În ultima vreme se aduce în discuție intervenția prostaglandinelor în procesul nașterii, ținând cont de faptul că, prenatal și în cursul travaliului, crește mult concentrația prostaglandinelor $F_{2\,alfa}$, E_1 și E_2 în deciduă și în lichidul amniotic. Se consideră că estrogenii stimulează sinteza de ARNm, esențial în producerea PG sintetazei la nivelul endometrului. Atât prostaglandinele, cât și ocitocina acționează specific asupra receptorilor endometriali, stimulând intrarea ionilor de calciu în celulă și declanșarea contracției miometrului (fig. 446).

Produsele medicamentoase cu rol antiinflamator, de tipul indometacinei, care scad sinteza de prostaglandine prin blocarea ciclooxigenazei, reduc contractilitatea uterină și prelungesc nașterea.

Reducerea activității unor enzime de inactivare a 5-HT și noradrenalinei, cum este monoaminoxidaza, ar favoriza inițierea contracției uterine din timpul travaliului, la care se adaugă și efectul ocitocinei.

Important este și faptul că spre sfârșitul gestației placenta suferă un proces de îmbătrânire, iar din săptămâna a 38-a de gestație crește mult titrul anticorpilor antitrofoblastici, denotând pierderea capacității secretorii a placentei și a toleranței imune.

Constatările amintite scot în evidență faptul că la declanșarea nașterii participă factori hormonali de origine maternă, placentară și fetală și că axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal al fătului se activează spre sfârșitul gestației, eliberând însemnate cantități de vasopresină și

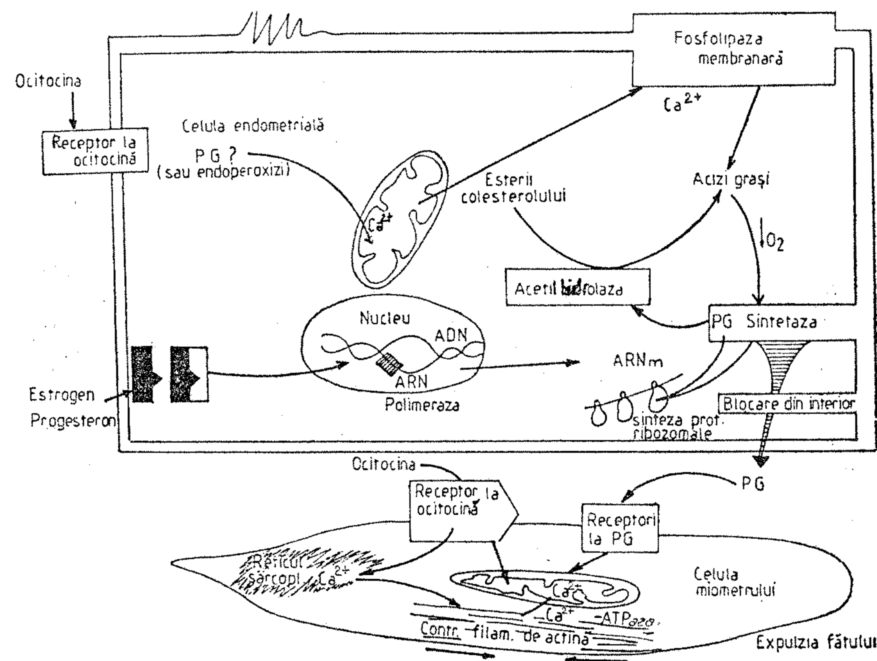


Fig. 446. Stimularea pătrunderii Ca^{2+} în miometru de către prostaglandine și ocitocină, în vederea declanșării contracției.

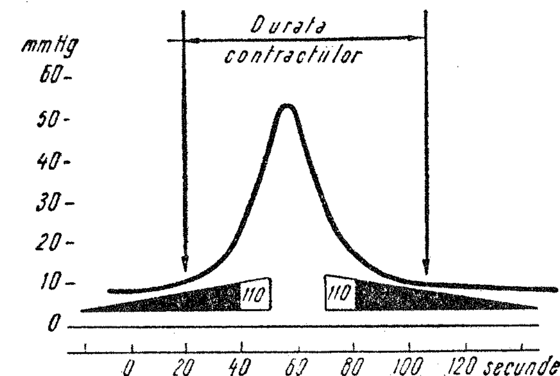
ocitocină, alături de corticoizi, care realizează contracția pe un uter cu miometrul bine pregătit din punct de vedere biochimic și bioelectric încă din cursul gestației. Dezechilibrul acestor trei mari categorii de factori, care se completează unul pe altul, duce la apariția aspectelor anormale ale procesului de gestație și naștere.

Miometrul este considerat a avea automatism propriu pe baza prezenței a doi centri comandori *(pace-maker)*, localizați bilateral în regiunea de origine a trompelor uterine, cu o activitate mai mare a celui din dreapta.

Depolarizarea inițială în regiunea *pace-maker*-ilor se propagă din aproape în aproape în întreaga masă uterină, realizând un răspuns contractil, a cărui viteză de propagare este de 1—2 cm/s, astfel încât în 10—20 de secunde tot miometrul este în stare de contracție (fig. 447).

În momentul travaliului, unele zone uterine sunt în contracție, altele în relaxare, existând permanent o activitate sincronizată a acestora. Este evident faptul că propagarea undei contractile se face din zona fundică a uterului spre col, că intensitatea contracției se reduce dinspre zona

Fig. 447. Răspunsul contractil al uterului la naștere.



fundică către colul uterin și că durata contracției este mai mare în zona fundică decât în cea a colului.

Cercetări moderne de electrofiziologie (electromiografie, înregistrarea variațiilor de presiune intraamniotică, presiune miometrială, studii de histochimie) au pus în evidență faptul că în desfășurarea travaliului este vorba despre un proces de autoreglare miogenă, deoarece există mari variații ale caracteristicilor contracțiilor în diferite etape ale travaliului, explicate și prin unitatea funcțională corp uterin-zonă cervicală-segment.

Din punct de vedere funcțional, se consideră că miometrul conține un fel de unități contractile care într-un anumit moment se află în contracție, altele în fază de relaxare, altele în fază de recrutare a stimului etc. Pe măsura avansării vârstei produsului de concepție crește numărul unităților active, iar când se declanșează nașterea crește numărul unităților în stare de recrutare, capabile să realizeze atât o frecvență, cât și o amplitudine mai mare a contracției uterului. În zonele coarnelor uterine, unde se găsesc *pace-maker*-ii, sunt prezente mai multe unități active care intră în acțiune sincron și constituie locul de unde contracția pleacă spre col.

Ocitocina reduce perioada refractară a unităților miometrice, crescând numărul celor ce sunt în stare de recrutare a stimulului, în timp ce substanțele beta-stimulante mențin sincronizarea unităților active.

La nivelul uterului în travaliu se succedă mai multe fenomene, și anume: contracția, propagarea contracției și relaxarea, explicând comportamentul diferențiat al diverselor zone uterine în travaliu. Din acest motiv, punga amniotică, fiind un sistem hidraulic, va ajuta la transmisia efectului contracției uterine spre structurile cervicale, având și rol de adevărat piston, atâta vreme cât membranele sunt integre.

În cursul travaliului cresc progresiv amplitudinea și durata contracției uterine, cu scăderea rezistenței zonei cervicale, lichidul amniotic repartizând uniform contracția pe întreaga masă a miometrului.

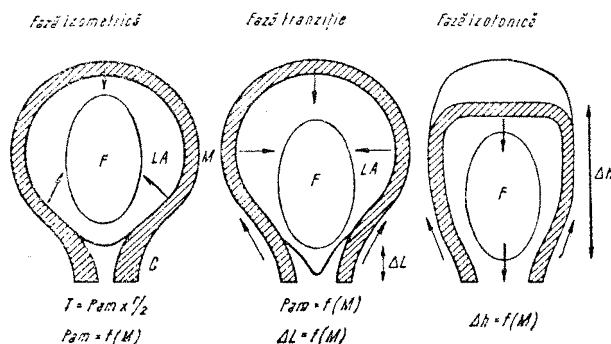


Fig. 448. Aspectul uterului în timpul travaliului. F, fătul. LA, lichidul amniotic. C, cervixul. M, musculatura uterină. Δh, gradul compresiei. ΔL, diferența de presiune intrauterină. T, presiunea intrauterină în faza izometrică. Pam, presiunile intrauterine în faza de tranziție și faza izotonică.

Ca în întreaga musculatură netedă în care plasticitatea este caracteristică, și, prin urmare, distensia sau retracția nu modifică presiunea din pereții organului, și la nivelul uterului ruperea membranelor va crea retracția miometrului, dar forța contractilă rămâne aceeași. Toată forța contractilă a uterului se va dirija spre zona segmentului cervical în momentul ajungerii fătului în strâmtoarea superioară a bazinului, iar, pe măsura pătrunderii acestuia în zona intrapelvină, zona fundică se va contracta aproape tonic.

Ruperea prematură a membranelor va duce la o repartiție inegală a forței contractile asupra fătului, la dilatația mai rapidă a colului, dar și la pierderea unei părți din forța contractilă, care se va manifesta nu numai longitudinal pe făt, ci și centrifug, realizând tulburări de irigare deciduală. Ruperea membranelor va realiza nu numai contracția izometrică și izotonică a miometrului, dar și eliberarea unei cantități mai mari de ocitocină, cu punct de plecare reflex, reprezentat de zona destinsă a colului.

Repartiția forțelor contractile miometriale în diverse faze ale travaliului este diferită ca mărime și ca sens, deoarece uterul are o structură heterogenă din punct de vedere histologic, după cum și diferențele de tensiune dintre un câmp situat în zona corpului uterin și altul din zona cervico-istmică sunt foarte mari (fig. 448).

Procesului de expulzie a fătului i se opune doar rezistența elastică a zonei cervicale, care se va dilata în ultimă instanță prin suprapunerea atât a presiunii realizate de membrane, cât și a greutății fătului.

Pentru realizarea nașterii, miometrul trebuie deci să se contracte, dar și între contracții trebuie să prezinte o anumită stare de *tonus*, ce corespunde la un minimum de presiune exercitată pe conținut. Valoarea tonusului miometrului diferă în funcție de integritatea membranelor și

de gradul de dilatație a zonei cervicale. Dacă la declanșarea contracțiilor de naștere tonusul uterin este doar de 3,87 mmHg, atunci când dilatația colului atinge 7 cm tonusul va avea o valoare medie de 14 mmHg.

Un alt parametru al contracției miometriale este *amplitudinea contractilă*, exprimată de diferența, în mmHg, dintre presiunea maximă a lichidului amniotic și valoarea tonusului. Amplitudinea contracției crește progresiv spre finalizarea procesului nașterii, având o valoare medie de 26 mmHg la inițierea travaliului și de 50 mmHg când dilatația colului depășește 7 cm.

În momentul în care se declanșează nașterea, frecvența contracțiilor este redusă — aproximativ 2—3 contracții în 10 minute, iar, spre sfârșitul travaliului, în aceeași perioadă de timp pot fi 5—6 contracții. Practica medicală a demonstrat existența unui paralelism între frecvența și amplitudinea contracțiilor, în special în a doua parte a dilatației colului uterin, când diametrul acestuia depășește 5 cm.

După expulzia produsului de concepție se elimină și placenta, datorită continuării contracțiilor miometrului și după perioada nașterii propriu-zise. Valoarea presiunii intrauterine poate să atingă în acest timp 150 mmHg, ducând, prin contracția și retracția miometrului, la apariția unui hematom retroplacentar (100 ml sânge), datorită reducerii suprafeței de inserție a placentei și ruperii vaselor prin desprinderea unor zone placentare.

Eliminarea placentei se realizează după aproximativ 45 de minute de la expulzia fătului, cu o pierdere de sânge de aproximativ 400 ml, din care 100 ml aparțin hematomului retroplacentar, iar 300 ml vaselor uterine.

Retracția progresivă a miometrului alături de intervenția factorilor coagulării realizează hemostaza fiziologică.

15.4.2. MODIFICARI ALE FLUXULUI SANGUIN UTERO-PLACENTAR ȘI ALE PLACENTEI ÎN TRAVALIU

În cursul travaliului este modificat fluxul sanguin al uterului, majoritatea autorilor demonstrând prin metode moderne (injectări intraplacentare de Xe radioactiv, fluxmetria prin dispersie calorică, debitmetrie cu izotopi radioactivi etc.) o reducere a acestuia în timpul maximului contractil și al începutului fazei de decontracție.

Important este că faza de contracție miometrică reduce circulația venoasă, deși în momentul inițierii sale se trimite în venele utero-pelvine o cantitate de aproximativ 300 ml sânge.

Când presiunea de contracție depășește 50—60 mmHg, fluxul sanguin al miometrului și cel utero-placentar se reduc cu peste 50% sau se pot suprima complet, față de relaxare, când refluxul venos crește. Sunt situații în care, datorită contracției prea puternice a uterului, crește mult presiunea sângelui intervilozitar, constituind o cauză serioasă de hipoxie fetală și posibilă decolare precoce a placentei.

În faza de expulzie, hemodinamica feto-placentară este cel mai mult afectată prin blocarea totală a circulaţiei din spaţiile intervilozitare. Administrarea de beta-stimulante creşte debitul sanguin intervilozitar, favorizând circulaţia feto-placentară, ceea ce explică rolul receptorilor beta-adrenergici în hemodinamica feto-placentară şi ca elemente miorelaxante.

În iminenţele de avort se obţin bune rezultate utilizând perfuziile cu beta-stimulante, putându-se prelungi gestaţia cu 1—2 luni, ca urmare a îmbunătăţirii circulaţiei feto-placentare şi, în general, a fluxului uterin.

Placenta suferă un proces de dezvoltare morfologică şi funcţională sub acţiunea factorilor endocrini materni, îndeplinind rol nutritiv, respirator, excretor, endocrin etc. pentru făt. Începând cu a 5-a lună de gestaţie, placenta suferă un proces de involuţie, de îmbătrânire, deşi se consideră că are un maximum metabolic şi funcţional în jurul celei de a 36-a săptămâni de gestaţie. La această vârstă a sarcinii, transportul activ al Na^+ marcat este maxim, iar sinteza corionică a ADN este, de asemenea, maximă. Spre sfârşitul sarcinii, odată cu scăderea procesului de creştere fetală, schimburile placentare se reduc. Procesele degenerative placentare se manifestă după a 35-a săptămână de gestaţie, prin îngustarea şi degenerarea vilozităţilor terminale, hipoplazie sinciţială, edem sinciţial, tromboză şi necroză. În cazul sarcinilor multiple sau al gravidelor hipertensive înainte de sarcină, fluxul sanguin utero-placentar scade mai evident, astfel încât şi aspectul microscopic descris este mai marcat.

Insuficienţa circulatorie feto-placentară explică un procentaj de peste 30% al deceselor prenatale şi de peste 60% al sechelelor postnatale.

Dacă fluxul sanguin intervilos este de 600 ml/min în placenta normală, modificările hemodinamice degenerative realizate de depunerea de fibrinoid, ateromatoză şi ateroscleroza arterelor spiralate vor realiza o reducere a acestuia până la valoarea de 300 ml/min, ceea ce scade simţitor irigaţia fătului.

Insuficienţa placentară, ca urmare a apariţiei proceselor distructive trofoblastice şi a deficitului sanguin utero-placentar, va avea grave repercusiuni asupra circulaţiei feto-placentare cu hipoxierea fătului. În timpul travaliului, o placentă normală răspunde adecvat contracţiilor uterine, datorită rezervei sale funcţionale, spre deosebire de una cu insuficienţă, ca în cazul disgravidiilor, care va antrena o evidentă reducere a fluxului feto-placentar, hipoxierea fătului şi chiar moartea lui.

15.4.3. MODIFICĂRI ALE DIVERŞILOR PARAMETRI FUNCŢIONALI LA FĂT ÎN TIMPUL NAŞTERII

Frecvenţa cardiacă fetală normală este cuprinsă între 120—140 de bătăi/min. Creşterea sau scăderea frecvenţei cardiace cu 15 bătăi/min este considerată în limitele normalului.

Implantarea microelectrozilor intra- sau extraamniotic a dovedit faptul că în timpul contracţiilor uterine din travaliu nu se modifică semnificativ frecvenţa cardiacă a fătului, putând constitui un parametru foarte bun de apreciere a modului în care se realizează travaliul.

Diminuarea fluxului sanguin şi a schimburilor de la nivelul placentei, cu apariţia hipoxiei şi acidozei fetale, se poate traduce prin modificări ale frecvenţei cardiace fetale.

Dacă presiunea intracraniană a fătului depăşeşte în cursul travaliului 30—50 mmHg, apare o reducere a fluxului sanguin cerebral, cu răspuns hipertensiv în circulaţia sistemică şi bradicardie hipoxică sau reflexă, cu participarea baroreceptorilor oaselor cutiei craniene, excitaţi de compresiunea dată de hiperpresiunea lichidului amniotic.

Un grad uşor de hipoxie fetală realizează o discretă acidoză, care va crea, totuşi, tahicardie şi hipertensiune, reducerea fluxului sanguin periferic şi o mai bună irigaţie a cordului, creierului, placentei.

Dacă hipoxia continuă, va creşte rezistenţa vasculară placentară, cu reducerea fluxului sanguin ombilical şi apariţia unor grave leziuni cerebrale sau cardiace la făt, urmate de moarte.

Se consideră că bradicardia fetală se manifestă atunci când presiunea parţială a O_2 este doar de 20 mmHg, cu o saturaţie arterială de 25—30%, impunându-se mobilizarea promptă a mecanismelor endocrine corectoare.

15.4.4. ADAPTĂRI ENDOCRINE ÎN SARCINĂ ŞI TRAVALIU

Începând cu al treilea trimestru de sarcină, axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal de la făt are o activitate autonomă, răspunzând într-o măsură mică la excitanţii hormonali materni.

În cursul travaliului se constată o creştere a activităţii acestui complex, evidenţiată periferic prin valori crescute de ACTH şi de hormoni glucocorticoizi. În cordonul ombilical al nou-născutului corticoizii au o valoare medie de 5—20 µg/dl, de două ori mai mult faţă de adult, şi datorită faptului că ficatul încă nu are perfectată funcţia de inactivare hormonală prin glucuronoconjugare.

Cercetări recente au pus în evidenţă creşterea valorii androgenilor la fătul prematur faţă de cel născut la termen, tot ca un răspuns corticosuprarenal faţă de stresul naşterii.

Medulosuprarenala îşi intensifică secreţia în faza naşterii, constatându-se atât creşterea concentraţiei catecolaminelor în lichidul amniotic, cât şi în cordonul ombilical, alături de apariţia unor manifestări cardiovasculare, cum ar fi tahicardia.

Secreţia tiroidiană este intensificată în perioada travaliului şi se menţine crescută şi în primele zile după naştere. S-a pus în evidenţă o creştere a T_3 şi T_4 în sângele fetal, ca urmare a creşterii sintezei de tiroglobulină şi de intensificare a secreţiei de TSH hipofizar. Încă din al doilea trimestru de sarcină, controlul hipotalamusului asupra hipofizei şi, prin aceasta, a tiroidei este evident, iar din ultimul trimestru se manifestă şi secreţia placentară de tireotrop, în vederea pregătirii fătului pentru a face faţă efortului de adaptare la condiţiile naşterii.

15.4.5. ADAPTĂRI METABOLICE ÎN SARCINĂ ȘI TRAVALIU

Metabolismul glucidic este intensificat în perioada dezvoltării intrauterine și în travaliu, glucoza fiind principala sursă energetică utilizată, ajunsă la făt prin transportul activ facilitat transplacentar.

Rezervele de glicogen hepatic la făt ating valoarea de 90—100 mg/g țesut, mai mult de două ori față de adult, cele cardiace de 10 ori mai mari ca la adult, iar cele musculare de aproximativ 3 ori mai mari.

Reglarea neuro-endocrină a glicemiei nu se face adecvat, ca urmare a imaturității formațiunilor implicate, încât secreția insulinică la făt în perioada travaliului nu este concordantă cu valorile glicemiei. Rezervele glicogenice amintite permit fătului să-și acopere nevoile metabolice de adaptare la noile condiții create de naștere, cât și la cele impuse de termoreglare în perioada imediat postnatală. Iată de ce concentrația glicogenului hepatic postnatal, ca și a celui cardiac, va scădea cu mai mult de 80% din valorile amintite, mai cu seamă dacă s-a instalat un grad de hipoxie fetală în faza de pretravaliu.

Dacă în primele 24—48 de ore post-partum câtul respirator este aproximativ 1, după prima zi de viață extrauterină valoarea sa va ajunge la 0,70 și apoi la 0,85 în condițiile asigurării unei alimentații adecvate nou-născutului, când se vor utiliza glucidele în special pentru metabolismul creierului și al inimii, iar pentru restul organismului vor servi ca sursă energetică în special lipidele.

Metabolismul lipidic este adaptat nevoilor energetice din faza gestației și din travaliu, știind că lipidele sunt intens metabolizate în scop energetic atât de către făt, cât și de către nou-născut.

După 24 de săptămâni de sarcină sunt evidente depozitele de trigliceride și de grăsimi neutre, care se intensifică după a 34-a săptămână prin intrarea în acțiune a insulinei, cu sinteza trigliceridelor și a acizilor grași liberi la nivelul adipocitelor fetale.

Lipidele se vor folosi ca sursă energetică atât în viața intrauterină, cât și în timpul travaliului, numai în condiții de hipoxie, când aportul de O_2 și de glucoză este total insuficient.

Metabolismul proteic: aminoacizii de origine maternă ajung în circulația fetală prin simpla lor difuziune la nivelul placentei și vor fi folosiți de către făt pentru biosinteze proprii în special în ultimele săptămâni de gestație.

Dacă în luna a 3-a concentrația proteinelor în sângele fătului este de 1,6 g/dl, predominând albuminele, la sfârșitul celor 9 luni de gestație valoarea proteinemiei va fi de 6 g/dl, iar raportul albumine/globuline va fi de 3/2.

Dovada faptului că aminoacizii materni se folosesc de către făt nu numai pentru biosinteze, ci și cu scop energogen, o constituie și creșterea concentrației unor produși de catabolism proteic (uree, acid uric, creatinină) în artera ombilicală față de vena ombilicală, în special în faza travaliului.

Echilibrul acido-bazic al fătului în perioada gestației și a nașterii este menținut în special prin intervenția placentei, prin care se transferă fătului O_2 și de la acesta se primește CO_2.

Difuziunea transmembranară a CO_2 este foarte rapidă și nu se cunosc deosebiri semnificative între PCO_2 din sângele matern și cel fetal.

În același timp, trebuie amintită afinitatea scăzută a hemoglobinei fetale față de CO_2, cu menținerea unei oxigenări satisfăcătoare.

În perioada travaliului, cu toată împiedicarea circulației feto-placentare de către contracția uterină, pH-ul sanguin nu scade sub 7,25.

Dacă pH scade sub 7,20 este pericol de asfixie pentru făt și nașterea trebuie grăbită. Variațiile pH sanguin la făt nu sunt expresia doar a unei decompensări acido-bazice a acestuia, ci și a unor deficiențe placentare sau materne.

15.4.6. ADAPTARI PLACENTARE ÎN SARCINĂ ȘI TRAVALIU

Adaptările placentare în cursul travaliului se urmăresc indirect, prin controlul activităților cardio-vasculare, respiratorii, intestinale etc., insuficiența placentară realizând aritmii cardiace, tulburări respiratorii etc.

Rolul placentei în elaborarea unor enzime sau a unor hormoni este studiat în ultima vreme pentru diagnosticarea suferinței fetale din timpul gestației sau al travaliului.

În acest scop, s-au studiat unele enzime, cum ar fi ocitocinaza sau fosfataza alcalină, punând în evidență o corelație strânsă între aceste enzime în momentul nașterii.

Biosinteza hormonilor sterolici și proteici de la nivelul placentei este dependentă de metabolismul energetic și de oxigenarea acesteia, care în cursul travaliului poate fi afectată. Scăderea nivelului hormonilor sterolici, a hormonului lactogen placentar, a proteinelor și glicoproteinelor specifice placentare din cursul travaliului indică un grad redus de adaptare a placentei la condițiile impuse de travaliu.

În cursul nașterii apar modificări hemodinamice în spațiul intervilos datorită contracțiilor uterului, care vor influența toate funcțiile placentei, atât cele nutritive și respiratorii, cât și endocrino-metabolice.

Placentele hipoxiate în faza gestației sau cele ale gravidelor diabetice nu vor face față solicitărilor din cursul travaliului, putând amenința prin insuficiența lor funcțională viața produsului de concepție.

15.4.7. DUREREA DIN TIMPUL TRAVALIULUI

Uterul este inervat senzitiv și motor, cu participarea unor structuri vegetative simpatice și parasimpatice diferențiate pentru corpul uterin și pentru zona cervico-istmică.

Aferența senzitivă a corpului împrumută calea simpatică prin plexul hipogastric, fibre paraaortice și lanțul ganglionar paravertebral, intrând în măduvă la nivelul regiunilor T_{11}—L_1. De aici, pe calea tractului spino-talamic lateral se transmit excitațiile dureroase spre diencefal

şi apoi se proiectează cortical în zona lobului postcentral. Aferenţa senzitivă cervico-istmică este asigurată prin componenta parasimpatică a plexului pelvin, care culege impulsuri de la această zonă comprimată atât de prezentaţie, cât şi de forţa contractilă transmisă de la corpul uterului. Excitaţia ajunge la nivel medular — zona S_2—S_4, şi de aici va avea cale comună cu cea deja descrisă.

Receptorii din zona perineală, incluzând formaţiunile musculo-aponevrotice, tegument şi mucoase, vor transmite durerea din timpul travaliului spre măduvă prin ramurile perineală şi hemoroidală ale nervilor ruşinoşi.

În declanşarea senzaţiei de durere din timpul travaliului intervin o serie de factori, printre care ischemia şi hipoxia, care vor genera acidoză tisulară, alături de contracţia miometrului, relaxarea cervico-istmică şi a zonei vagino-perineale, torsiunea şi tracţiunea uterină, dar şi a celorlalte structuri de suspensie a uterului.

În condiţiile hipoxierii unui ţesut rezultă o serie de produşi catabolici, de tipul acidului lactic şi al CO_2, sau, prin activarea unor proteaze şi ciclooxigenaze, apar kinine, de tipul bradikininei, sau prostaglandine. Aceşti produşi biochimici tisulari vor constitui factori de iritare a terminaţiilor senzitive din zona respectivă şi apariţia senzaţiei de durere. Dacă se distruge experimental cornul posterior al măduvei, impulsul nu mai ajunge în zonele periventriculară şi periapeductală şi în nucleii rafeului median, încât durerea nu se mai simte.

Cercetări de histochimie au pus în evidenţă prezenţa în miometru a terminaţiilor nervoase de tip colinergic, adrenergic şi a fibrelor P, la care mediatorul chimic este de origine peptidică (substanţa P) şi care ar putea induce contracţia miometrului. Interrelaţia contracţie-durere la nivelul uterin poate fi interferată prin utilizarea produselor antiinflamatoare de tipul indometacinei, explicând şi rolul prostaglandinelor F_{2alfa} şi E_1 în aceste procese (vezi fiziologia durerii).

15.5. LACTAŢIA

Glandele mamare dezvoltate încă de la pubertate sub influenţa hormonilor estrogeni vor cunoaşte în timpul gestaţiei o proliferare a epiteliului canalelor glandulare şi o ramificare a acestora, cu dezvoltarea în special a ţesutului stromal, glandular, în care se impregnează grăsime, limfocite şi eozinofile în a doua parte a sarcinii. Conţin, de asemenea, vase de sânge şi o inervaţie simpatică vasomotorie şi pentru zona cutanată mamelonară. Inervaţia parasimpatică lipseşte în glanda mamară, fiind stabilit faptul că secreţia glandulară este influenţată doar pe cale umorală şi nu pe cale nervoasă vegetativă.

Dezvoltarea sistemului lobulo-alveolar ţine de prezenţa estrogenilor, a progesteronului şi a prolactinei, încât glanda mamară a femeii adulte negravide poate secreta lapte după tratarea timp de două săptămâni cu

estrogeni, ceea ce va determina secreţia de prolactină şi iniţierea procesului secretor.

Modificările mamare din cursul sarcinii sunt atribuite secreţiei estrogenilor de la nivelul placentei, a căror acţiune pare a fi facilitată de secreţia hormonului lactogen placentar, cât şi a STH care, pe parcursul gestaţiei, se secretă în cantităţi mai mari.

Sub influenţa în special a STH, celulele glandulare mamare vor primi o cantitate mai mare de aminoacizi şi vor sintetiza mai multe proteine, explicând creşterea în dimensiuni a glandei.

Sub influenţa progesteronului se dezvoltă noi lobuli glandulari şi este stimulată secreţia celulelor alveolare, efect pe care-l realizează acest hormon şi asupra celulelor endometriale.

După naştere, prolactina este hormonul care stimulează secreţia laptelui la femeie, deşi la animalele inferioare efectul este mai slab, influenţând doar dezvoltarea morfologică glandulară.

Alături de prolactină mai intervin şi alte secreţii hormonale în vederea iniţierii şi menţinerii unei secreţii lactate corespunzătoare, cum ar fi tiroxina, steroizii corticosuprarenali şi insulina, influenţând dezvoltarea glandelor mamare prin captarea de aminoacizi.

Pe culturi de ţesut mamar s-a observat că aceşti hormoni produc diferenţierea glandei şi sinteza lactată (fig. 449).

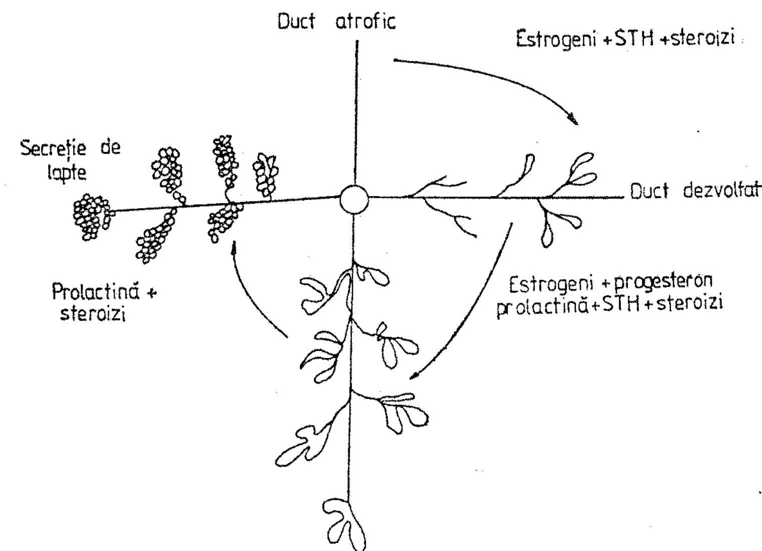


Fig. 449. Efectul hormonal asupra dezvoltării glandei mamare şi a secreţiei lactate.

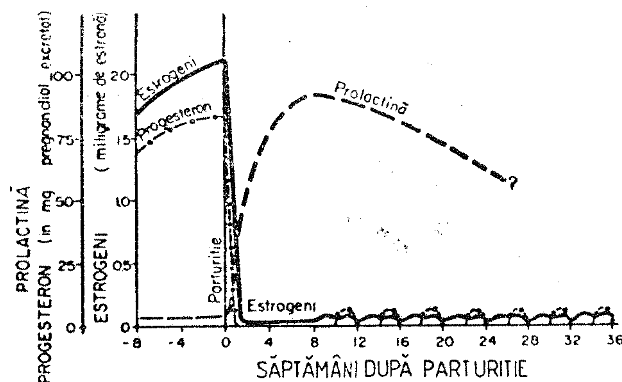


Fig. 450. Valorile prolactinei, estrogenilor și progesteronului pre- și postnatal.

Glandele mamare pregătite pentru secreția lactată încă din perioada finală a gestației vor elimina mici cantități de colostru în primele zile după naștere, secreție care conține proteine, Na^+ și Cl^- în proporție mai mare decât în secreția lactată; lipidele aproape că nu sunt prezente, iar K^+ și lactaza se găsesc mai puțin decât în lapte.

Estrogenii și progesteronul, a căror concentrație plasmatică la gravidă depășește cu mult valorile normale, constituie un factor frenator atât pentru eliberarea prolactinei din adenohipofiză, cât și pentru secreția lactată.

După naștere, când estrogenii și progesteronul placentar lipsesc, este posibilă eliberarea suficientă de prolactină și apariția lactogenezei (fig. 450).

Secreția acestui hormon hipofizar va duce la sinteza unor cantități crescute de lactază, cazeină și grăsimi de către celulele glandei mamare, determinând secreția laptelui după 3—4 zile de la naștere, mai ales că hormonul somatotrop și corticoizii au pregătit deja efectul prolactinei.

Sinteza și eliberarea prolactinei din adenohipofiză este controlată de către hipotalamus printr-un factor stimulator care ajunge în hipofiza anterioară pe calea sistemului vascular portal descris de Fielding—Popa. În același timp, hipotalamusul sintetizează și un factor inhibitor al secreției de prolactină, care în afara gravidității îi blochează formarea.

Experiențe pe animale au pus în evidență faptul că după secționarea legăturii vasculare hipotalamo-hipofizare toate secrețiile adenohipofizei se reduc, în timp ce secreția de prolactină este stimulată. Acest fapt demonstrează prezența și a altor mecanisme neuro-umorale care dirijează secreția prolactinică, în afara celor hipotalamo-hipofizare.

Laptele secretat în alveolele mamare va fi ejectat la exterior prin canalele glandulare datorită intervenției unui act reflex și a unui factor

hormonal reprezentat de ocitocină. Sugerea mamelonului de către nou-născut va realiza după un interval de 30 s ejecția laptelui din alveole în canalele mamare, prin contracția celulelor mio-epiteliale ce le înconjură, ca răspuns la eliberarea, de la nivelul neurohipofizei, în circulația mamei, de ocitocină și vasopresină, proces comandat de hipotalamus, locul sintezei acestor hormoni.

Impulsurile senzoriale de la mamelon ajung la măduva spinării și, de aici, la hipotalamus, care comandă secreția și eliberarea de ocitocină, cu expulzia laptelui în ambii sâni, deși se suge un singur mamelon. Ejectarea laptelui poate fi activată și de anumiți stimuli externi, cum ar fi plânsul copilului, în timp ce stimularea excesivă simpatică, emoțiile puternice pot inhiba ejectarea lactată. Se impune mamei un anumit microclimat, în vederea menținerii secreției și eliminării laptelui; după aproximativ 7—8 luni postnatal, secreția lactată poate fi blocată dacă spre hipotalamus nu mai pleacă stimuli de la nivelul mamelonului.

Sunt însă și situații în care factorul inhibitor al secreției de prolactină (PIF) de origine hipotalamică este blocat prin impulsurile venite de la zona mamelonară, ceea ce va determina secreția acesteia și continuarea eliminării laptelui.

Sinteza și secreția lactată la gravidă încep din a 5-a lună de sarcină, deși nu se manifestă. Nașterea stimulează mult secreția laptelui, pentru că nivelul estrogenilor și al progesteronului scade mult postnatal, în special după eliminarea placentei.

După naștere lipsește efectul estrogenilor și progesteronului, dar crește nivelul plasmatic al prolactinei și corticosteroizilor, ambii hormoni fiind considerați hormonii lactației. Ca și ocitocina, prolactina se eliberează din adenohipofiză sub influența impulsurilor plecate de la zona mamelonului excitat mecanic prin atingere sau prin actul sugerii. După două săptămâni de la naștere se constată un maximum de secreție lactată, iar ovariectomia nu oprește lactația. Sugerea sau stimularea mecanică a mamelonului pot induce secreția lactată și după instalarea menopauzei, cât și la bărbat. Lipsa secreției lactate în sarcină se explică prin acțiunea inhibitoare a estrogenilor, aflați în concentrație mare, asupra receptorilor pentru prolactină, prezenți în glanda mamară; scăderea concentrației estrogenilor în momentul nașterii explică exteriorizarea secreției lactate.

După naștere, uterul involuează mai repede la femeia care alăptează, probabil datorită reducerii secreției de estrogeni ovarieni din perioada alăptării, care, în mod normal, relaxează uterul. De asemenea, s-a constatat că la femeia care alăptează dimensiunile uterului se reduc după naștere, atingând valori mai mici decât în faza de pregestație, în timp ce, dacă secreția lactată nu se produce, uterul se va menține dilatat încă luni de zile după naștere.

În perioada alăptării, nu se mai constată ciclul ovarian, menstruațiile fiind blocate, deoarece hipotalamusul nu mai trimite suficienți factori eliberatori pentru gonadotrofine (FSH și LH).

După 1—5 luni de lactaţie, nivelul plasmatic al gonadotrofinelor hipofizare atinge valorile normale, ceea ce duce la maturarea foliculară, la ovulaţie, la formare de corp galben şi, bineînţeles, la secreţia de estrogeni şi progesteron.

Apariţia ciclului ovarian nu interesează secreţia lactată.

Laptele de mamă aduce copilului un bogat conţinut de lactoză, săruri minerale, vitamină D, imunoglobuline, grăsimi şi mai puţine proteine. Prin alăptare, copilul primeşte 2—3 g/zi de fosfat de calciu, atât de necesar edificării scheletului pe seama extragerii acestuia din oasele mamei de către parathormonul secretat în exces în cursul alăptării.

Pentru copil, laptele matern rezolvă nutriţia şi protecţia imunologică, mai ales că în perioada de nou-născut sistemul său imunitar este incomplet dezvoltat.

Copiii alăptaţi la sân se dezvoltă armonios, fiind în afara pericolului infecţiilor măcar pentru primele 6 luni de viaţă, când apărarea imunitară este transmisă prin alăptare de la mamă.

16. PARTICULARITĂŢI FUNCŢIONALE ALE COPILĂRIEI

Copilăria este reprezentată de perioada de creştere şi dezvoltare progresivă a copilului de la naştere şi până la adolescenţă. În funcţie de vârstă şi gradul de dezvoltare, copilăria parcurge mai multe perioade. Prima perioadă, cuprinsă între naştere şi primii 3 ani de viaţă, poartă denumirea de prima copilărie. Aceasta este urmată de copilăria a II-a (preşcolară), care corespunde vârstei de 3—6 ani. Urmează copilăria a III-a (şcolară), cu durată variabilă, de la vârsta de 6 ani până la sfârşitul pubertăţii.

La rândul său, prima copilărie este divizată cronologic în perioadele de: nou-născut (1—28 de zile), sugar (1 lună — 1 an) şi de copil mic (1—3 ani). Primele 7 zile reprezintă perioada perinatală, iar perioada de copil mic marchează sfârşitul primei copilării şi încheierea erupţiei dinţilor de lapte.

Fiecare din aceste perioade prezintă anumite particularităţi morfofuncţionale, ce vor fi succint prezentate.

16.1. PERIOADA DE NOU-NĂSCUT

Perioada de nou-născut cuprinde primele 28 de zile de viaţă, în care are loc trecerea şi adaptarea de la viaţa intrauterină la cea extrauterină. Trecând de la o viaţă parazitară la autonomie fiziologică, naşterea produce întreruperea circulaţiei placentare şi intrarea în funcţie a diverselor aparate şi sisteme proprii (circulator, respirator, digestiv, excretor, senzorial, termoreglator, imunitar etc.). Solicitările mari postnatale ale unui organism cu posibilităţi funcţionale limitate determină o serie de manifestări caracteristice nou-născutului, ca: scăderea în greutate, icterul neonatal, denumit şi fiziologic, şi criza hormonală.

Scăderea în greutate reprezintă 5—10% din greutatea iniţială. Ea este determinată de pierderile de lichide prin urină, meconiu şi perspiraţie insensibilă, necompensate în primele zile de aportul alimentar.

Revenirea la greutatea iniţială are loc după 7—8 zile şi este urmată de un ritm accelerat de creştere ponderală, staturală şi a perimetrului cranian.

Icterul neonatal — fiziologic — are o incidenţă medie de 30% în cazul nou-născutului la termen. El se datoreşte hiperbilirubinemiei realizate de hemoliza exagerată a eritrocitelor şi metabolizarea defectuoasă a bilirubinei.

Criza hormonală sau genitală se manifestă sub formă de tumefiere a glandelor mamare și de edemațiere a organelor genitale externe la ambele sexe. Ea este atribuită gonadotrofinelor și hormonilor gonadali materni pătrunși în circulația nou-născutului în cursul contracțiilor uterine la naștere.

O mare parte din celelalte caracteristici somatice, vegetative și metabolice ale perioadei neonatale, fiind deja prezentate într-unul din subcapitolele anterioare (a se vedea subcapitolul 15.3), în cele ce urmează vor fi menționate doar principalele particularități morfo-funcționale ale nou-născutului.

Pe plan somatic, nou-născutul la termen (42 de săptămâni = 290 de zile) are greutatea medie de 3 200 g, cu variații între 2 800—4 500 g. Lungimea corpului la naștere variază între 48 și 54 cm. Capul reprezintă 1/4 din lungime, iar circumferința craniană este de 34—35 cm. Abdomenul este globulos, organele genitale externe prezintă la băieți testiculele coborâte în scrot sau se palpează în canalele inghino-scrotale, în timp ce la fete vulva este închisă.

Pielea este acoperită la naștere de un înveliș cremos, denumit vernix caseosa, de culoare alb-gălbuie, secretat de glandele sebacee, cu rol emolient și protector.

Suprafața cutanată a nou-născutului este de 0,179 m^2, glandele sebacee sunt bine dezvoltate, iar pH-ul pielii este neutru. Țesutul celular subcutanat este bogat în grăsimi brune, acizi stearic și palmitic, cu punct de fuziune ridicat. Masa musculară reprezintă 22% din greutatea corporală. În timp ce musculatura cefei este hipotonă, mușchii membrelor prezintă un oarecare grad de hipertonie, cu predominanța flexiei.

Procesul de osificare, început în luna a 5-a de gestație la nivelul claviculelor și oaselor craniene, apare evident la naștere în diafize și în câțiva nuclei epifizari (tibie, femur). După declanșarea primei respirații prin mecanismul complex anterior descris, respirația este neregulată și tahipneică în primele 60 de minute, cu secreție bucală spumoasă și raluri bronșice determinate de eliminarea resturilor lichidiene existente în plămânul fetal.

În continuare, ritmul respirator se stabilizează la o frecvență de 30—50 de respirații pe minut. Respirația este diafragmatică sau abdominală, cu posibile crize de apnee de 5—20 de secunde. Saturarea cu oxigen a hemoglobinei crește la nou-născuți de la 60%, în momentul nașterii, la 95%, în următoarele 3—4 ore.

Posibilitățile de digestie fiind limitate de lipsa amilazei și de activitatea redusă a lipazei pancreatice, alimentația este exclusiv lactată. Digestia lipidelor din lapte este asigurată în proporție de peste 30% de către lipaza linguală și gastrică.

Tractul digestiv fiind steril la făt, popularea microbiană a acestuia se realizează pe cale descendentă, favorizată fiind de aciditatea gastrică redusă și de deficitul sărurilor biliare, ca factori de activare și multiplicare a florei microbiene.

Adaptarea cardio-vasculară postnatală fiind de asemenea descrisă anterior, menționăm doar că frecvența cardiacă oscilează între 140—160 de contracții/minut și că electrocardiograma prezintă în primele zile axa electrică deviată la dreapta, voltajul complexelor ventriculare mici și unda T inversată.

Destinderea plămânilor în cursul aerării lor produce torsionarea cordului, iar suprimarea barajului pulmonar este urmată de creșterea presiunii în cavitățile cardiace stângi și aortă, realizând închiderea canalului arterial și valori presionale superioare celor din cavitățile drepte. Atât tahicardia neonatală, cât și presiunea arterială sistolo-diastolică (cu valorile sale normale de 65—70/40—45 mmHg) cresc în timpul plânsului și suptului și diminuează în somn.

Funcția excretorie renală depinde de nivelul presiunii sistemice, rezistența vasculară renală, fluxul sanguin renal și aportul de lichide. Dacă în primele 2—3 zile după naștere debitul filtrării glomerulare este redus, datorită ratei de filtrare de doar 2,5 ml/min, la 2 săptămâni acesta se dublează. Astfel, diureza crește, de la valoarea medie de 20 ml/kg/zi, până la 75 ml/kg/zi.

Osmolaritatea urinei se situează între 100 și 200 mOsm/kg la nou-născut, a cărui capacitate de concentrație este limitată atât de scurtimea ansei Henle, cât și de deficitul de ADH hipofizar.

Densitatea urinei este de 1 004—1 006, cu variații în funcție de aportul lichidian. Datorită imaturității funcțiilor tubulare, reabsorbția bicarbonatului și răspunsul rinichiului la încărcarea acidă sunt mai slabe. O hiperuricemie tranzitorie apare ca urmare a hemolizei postnatale.

Numărul micțiunilor este de 5—6 pe zi, iar volumul urinei variază între 4—6 ml/kg la fiecare micțiune. Actul reflex al micțiunii se realizează pe cale parasimpatică, cu participarea centrilor medulari sacrați (S_2—S_4).

Volumul sanguin este în medie de 95 ml/kg corp la nou-născutul la termen. Trecerea de la starea de hipoxie intrauterină la ameliorarea oxigenării în urma respirației pulmonare determină fenomene de adaptare și pe plan hematologic. Atât numărul de eritrocite (5—6 milioane/mm^3), cât și hematocritul (55%) și hemoglobina (20 g/dl), crescute la naștere, scad în zilele următoare, apropiindu-se de valorile normale. Aceeași tendință are loc în cazul leucocitelor și trombocitelor. Hemostaza este deficitară la naștere, datorită imaturității funcționale hepatice și insuficienței unora din factorii plasmatici ai coagulării. Apărarea imunitară este limitată de imunoglobulinele transmise transplacentar sau prin laptele matern.

Funcțiile sistemului nervos sunt dominate la naștere de activitatea reflexă bulbo-spinală, fără activitate voluntară și inhibiție corticală.

Scoarța cerebrală, fasciculul piramidal, căile extrapiramidale, nucleii subcorticali și nervii cranieni fiind la începutul mielinizării, nou-născutul prezintă reflexele osteo-tendinoase mai ample și reflexul Babinski pozitiv în flexie dorsală. Hiperexcitabilitatea neuro-musculară se însoțește de mișcări anarhice și de prezența reflexelor arhaice (Moro — de

îmbrățișare, Peiper — de extensie a capului, de încurbare laterală a trunchiului, de alungire încrucișată a membrelor inferioare etc.), care semnifică integritatea centrilor subcortico-spinali.

Electroencefalograma înregistrează la nou-născut trasee bioelectrice neregulate, de amplitudine mică (20—40 μV), fără diferențe semnificative între traseul de veghe și somn. Perioada de veghe este scurtă și greu de delimitat, deoarece nou-născutul ține pleoapele închise și în timp ce este treaz. Trezirea este legată de senzația de foame. Somnul prezintă faze de somn liniștit, cu puls și respirație regulate, alternând cu faze de somn agitat, cu mișcări de sugere, de deglutiție și zâmbet.

Retina nou-născutului este incomplet dezvoltată, iar nervul optic parțial mielinizat. Nou-născutul vede, reacționează la lumină, dar nu distinge vederea cromatică. Mișcările ochilor sunt necoordonate pe fondul unui strabism tranzitor convergent.

Auzul este prezent la naștere, putându-se evidenția prin reflexul acustico-palpebral produs de stimulii auditivi puternici. Sensibilitățile gustativă, olfactivă și tactilă sunt prezente la naștere, iar căile și centrii acestora se mielinizează printre primii. Datorită imaturității centrilor termoreglatori, nou-născutul prezintă un oarecare grad de instabilitate termică dependentă de confortul termic ambiant. Aceasta este consecința termogenezei limitate și a termolizei exagerate.

Cât privește alimentația nou-născutului, laptele de mamă asigură posibilități optime de adaptare la viața extrauterină. Acesta este steril, satisface nevoile nutritive și posibilitățile de digestie ale nou-născutului, asigurând dezvoltarea normală și creșterea rezistenței la infecții.

16.2. SUGARUL ȘI COPILUL

Sugarul și copilul reprezintă etapele următoare ale dezvoltării nou-născutului. Ele se particularizează prin continuarea, odată cu înaintarea în vârstă, a proceselor de creștere și dezvoltare armonioasă atât pe plan somatic, cât și din punct de vedere comportamental și neuro-psihic.

Pe plan somatic, osificarea scheletului se realizează într-o anumită succesiune, începând cu cei câțiva nuclei cranieni și epifizari de la naștere și continuând cu calcificarea progresivă a tuturor oaselor, până la vârsta de 6 ani. În perioada de creștere, activitatea osteoblastelor predomină asupra osteoclastelor, iar la maturitate apare echilibrul lor. La sfârșitul pubertății are loc calcificarea cartilajelor de creștere epifizo-diafizare. Cutia craniană prezintă sinostozarea oaselor calotei după încetarea creșterii și dezvoltării țesutului nervos cerebral. Oasele calotei fiind subțiri la sugar, diploia este flexibilă, generând deformații (scafo-cefalice), datorită poziției de decubit. Fontanela posterioară se închide în primele 2 luni, iar cea anterioară la 18 luni.

Coloana vertebrală suferă încurbări sub acțiunea forțelor mecanice. La vârsta de 3 luni, când sugarul ridică capul, se dezvoltă lordoza cervicală. La 6 luni apare cifoza dorsală, odată cu statul în șezut. La 9—12 luni, când sugarul începe să meargă, se dezvoltă lordoza lombară. Curburile coloanei vertebrale se accentuează în al doilea an de viață.

Toracele își păstrează forma cilindrică până la vârsta de 6 luni, după care ia forma de con, iar coastele coboară și devin oblice. Scheletul bazinului își păstrează forma de pâlnie la băieți, în timp ce la fete, odată cu pubertatea, devine cilindric.

Membrele inferioare cresc mai repede decât cele superioare. Substanța osoasă se condensează de-a lungul liniilor de forță, sub acțiunea factorilor mecanici.

Sistemul muscular crește de la 22% la 33—36% din masa corporală în cursul copilăriei, predominând la membrele inferioare.

Hipertonia musculară a nou-născutului este urmată de tendința la normotonie după vârsta de 2—3 luni, ca urmare a dezvoltării postnatale nervoase.

Cu toate acestea, tonusul flexorilor rămâne superior tonusului extensorilor în tot cursul copilăriei. Dezvoltarea țesutului celular subcutanat apare mai întâi la față, apoi la membre și torace, pentru ca după primele 6 săptămâni să fie evidentă și pe abdomen.

Turgorul, reprezentat de consistența fermă și elasticitatea pliului cutanat la sugar, este dat de compoziția chimică a țesutului celular subcutanat (bogat în acid palmitic), de hidratarea coloizilor celulari, precum și de starea colagenului și a fibrelor elastice. El apare diminuat în malnutriție și devine păstos la sugarii alimentați cu exces de făinoase.

Începând cu al doilea an de viață, conținutul în lipide de rezervă diminuează până la vârsta de 6—8 ani, grosimea pliului cutanat fiind doar de 1/2 față de cea de la vârsta de 1 an. La pubertate are loc o diferențiere pe sexe a distribuției țesutului adipos: la băieți predomină în partea superioară a corpului, iar la fete în jumătatea inferioară. Față de masa corporală, suprafața cutanată este mare (19%) la sugar și copil, comparativ cu adultul (10%).

Tegumentele prezintă îngroșarea stratului cornos în perioada de sugar, însoțită de scăderea permeabilității și creșterea rezistenței la agenții fizico-chimici. Glandele sebacee sunt bine reprezentate, secreția bogată a acestora producând seboreea pielii capului. Glandele sudoripare se dezvoltă mai lent, devenind secretoare după vârsta de 2—3 luni.

Dezvoltarea **aparatului respirator** prezintă o serie de particularități legate de vârstă, începând cu căile respiratorii superioare și sfârșind cu teritoriul alveolo-capilar pulmonar.

Sinusurile feței sunt mici la sugar și se dezvoltă inegal, cu evoluție mai lentă (până la vârsta de 6 ani) în cazul sinusului frontal.

Faringele prezintă cercul limfatic Waldeyer hipertrofiat până la vârsta de 6 ani, pentru ca la pubertate să înceapă involuția fiziologică a acestuia, odată cu cea a întregului țesut limfoid. Laringele are o poziție înaltă la copil și o dezvoltare rapidă la pubertate, care schimbă timbrul vocii. Coborârea coastelor și a diafragmului, urmată de creșterea diame-

trului longitudinal şi a celui transversal al cutiei toracice determină trecerea de la respiraţia de tip abdominal la respiraţia toracică.

La rândul lor, aerarea plămânilor şi creşterea fluxului sanguin pulmonar duc la mărirea volumului şi suprafeţei respiratorii. Elasticitatea pulmonară creşte până la vârsta de 20 de ani, mărind complianţa plămânilor. Caracterul superficial al respiraţiei sugarului este compensat prin frecvenţa mai mare a acesteia. Volumul aerului respirator creşte cu vârsta, de la 15 cm^3, la 350—360 cm^3 la pubertate.

Debitul ventilator, de asemenea, creşte de la 550 cm^3 la naştere, până la 4 500 cm^3 la 15 ani. Frecvenţa respiratorie scade cu vârsta, de la 30 de respiraţii/min la sugar, la 16 respiraţii/min la 15 ani.

Cordul, orizontalizat la sugar, se verticalizează cu vârsta, ajungând la 2 ani cu apexul în spaţiul V intercostal pe linia mamelonară. Frecvenţa bătăilor cardiace descreşte cu vârsta, de la 150 de bătăi pe minut la vârsta de 1 lună, la 120 de bătăi pe minut la 1 an şi la 85 de bătăi pe minut la pubertate. Ritmul sinusal prezintă mari variaţii în primele săptămâni de viaţă. O aritmie respiratorie poate apărea fiind reprezentată de accelerarea pulsului în inspiraţie, urmată de rărire în timpul expirului.

Electrocardiograma prezintă unda T inversată în V_1—V_4 şi axa electrică verticală după vârsta de 1 an. Echocardiograma evidenţiază mărirea dimensiunilor cordului în raport cu vârsta copilului.

Presiunea arterială creşte de la naştere şi până la 20 de ani, cu aproximativ 2 mmHg pe an de vârstă în cazul presiunii sistolice şi cu 0,5—1 mmHg pe an în cazul presiunii diastolice.

Tensiunea arterială sistolică a copilului se poate calcula după formula lui Kazemberg: $T=80+2A$ (vârsta în ani) ±10 mmHg.

Volumul sanguin diminuează postnatal, atingând valorile adultului, de 75—80 ml/kg/zi, la vârsta de 2—3 luni.

Hematopoieza la copil are loc în măduva osoasă, pentru seriile eritrocitară, granulocitară şi trombocitară, iar cea limfocitară — în organele limfatice şi măduvă. După vârsta de 6 luni, măduva hematogenă din diafize se transformă în măduvă grăsoasă, cu păstrarea potenţialului hematopoietic.

În sângele periferic au loc, de asemenea, modificări importante odată cu înaintarea în vârstă a copilului.

Eritrocitele îşi micşorează diametrul şi volumul, concomitent cu creşterea duratei lor de viaţă.

Numărul hematiilor scade la 5 milioane/mm^3 la băieţi şi la 4,5 milioane/mm^3 la fete în perioada pubertară. Hemoglobina diminuează la 11 g/dl în primii 2 ani, apoi creşte progresiv până la vârsta de 14 ani, ajungând la 16 g/dl la băieţi şi 14 g/dl la fete.

Numărul leucocitelor scade lent până la vârsta de 4 ani, când acestea ating valorile definitive, de 7 000—8 000/mm^3. În formula leucocitară apare neutropenie de 30%, însoţită de limfocitoză, până la vârsta de 4 ani. Formula leucocitară a adultului apare la 5—6 ani ai copilului. Trombocitele şi factorii de coagulare se normalizează însă rapid după naştere.

Funcţia digestivă prezintă fenomene de adaptare mecanică şi chimică, corespunzătoare necesităţilor copilului impuse de vârstă. Dentiţia de lapte sau temporară cuprinde 20 de dinţi, ai căror muguri apar în perioada intrauterină. Erupţia dinţilor de lapte are loc la vârsta de 6—8 luni în cazul incisivilor mediani inferiori, la 8—10 luni erup incisivii mediani superiori, la 10—12 luni incisivii laterali, la 18 luni primii molari superiori şi inferiori, la 2 ani caninii, iar între 2½—3 ani erupe a doua pereche de molari. Erupţia dentară se poate însoţi de sialoree, tumefierea mucoasei gingivale, uşoară indispoziţie şi insomnie. Concomitent se produc dezvoltarea musculaturii masticatorii şi trecerea la alimentaţia diversificată.

Dentiţia definitivă începe la 6—7 ani şi este formată din 32 de dinţi. La 7—8 ani erup incisivii mediani şi laterali, la 9—10 ani premolarii, la 11—12 ani caninii şi ultimii premolari, la 13—14 ani primii molari şi până la 18 ani apar ultimii molari (măselele de minte).

În condiţiile deficitului fiziologic al amilazei pancreatice, amilaza salivară asigură la sugar hidroliza amidonului. La rândul său, lipaza linguală participă la digestia lipidelor din lapte, împreună cu lipaza gastrică. Stomacul, fiind dispus transversal la sugar, se verticalizează după vârsta de 2 ani, pentru ca după 7 ani să ia forma de cârlig.

Secreţia de gastrină şi HCl creşte, iar pH-ul sucului gastric coboară progresiv la 2,5—3,5 la sugarul alimentat natural.

Labfermentul are o activitate crescută în perioada de alăptare, în timp ce pepsinogenul atinge valorile de la adult la vârsta de 2 ani.

Activitatea motorie a stomacului prezintă particularităţi legate de felul alimentaţiei şi vârstă. În cursul alimentaţiei lactate, stomacul se umple ca un recipient, iar evacuarea se realizează prin contracţia întregii musculaturi gastrice, urmată de deschiderea ritmică a pilorului. Tonusul redus al cardiei favorizează regurgitaţia şi vărsătura, ce pot fi prevenite prin poziţia verticală a sugarului după alimentare. După diversificarea alimentaţiei, ca şi la copilul mare, evacuarea conţinutului gastric se face prin mişcări peristaltice, urmate de deschiderea pilorului.

Intestinul copilului este mai lung decât al adultului, dacă este raportat la lungimea corporală. Raportul dintre lungimea intestinului şi a corpului scade progresiv, în funcţie de vârstă. Vilozităţile intestinale şi glandele Lieberkühm se dezvoltă odată cu vârsta copilului. Secreţia enzimatică creşte paralel cu maturaţia morfologică a intestinului.

Activitatea enterokinazei creşte de 4 ori la vârsta de 1 an şi de 7 ori la vârsta de 4 ani, determinând activarea tripsinogenului şi formarea de tripsină în cantităţi crescânde.

Amilaza şi lipaza pancreatică sunt potenţate la sugar de sursele salivară şi gastrică, a căror activitate enzimatică este favorizată de pH-ul local.

În timp ce activitatea fermenţilor proteolitici pancreatici (tripsina şi chemotripsina) este normală încă din prima lună de viaţă, lipaza şi amilaza pancreatică se normalizează de abia la vârsta de 2 ani.

Absorbția este deplină de la naștere, atât în cazul aminoacizilor și acizilor grași, cât și al monozaharidelor.

Ficatul își mărește greutatea de 10 ori până la pubertate. Conținutul în glicogen al ficatului crește, de asemenea, cu vârsta. Funcția antitoxică a acestuia este însă deficitară la sugar, iar secreția biliară mai redusă.

Rinichii se dezvoltă rapid în primul an de viață, prezentând o creștere prioritară a zonei corticale, însoțită de îmbunătățirea corespunzătoare a filtrării glomerulare. Capacitatea de diluție și concentrare a urinei este însă limitată în primele 6 luni. Eliminarea ureei depinde de aportul de proteine, iar cea a acidului uric scade cu vârsta, rămânând însă superioară față de adult. Excreția creatininei crește de la 20 mg/kg/zi, la vârsta de 2 ani, până la 30—40 mg/kg/zi, la pubertate. Eliminarea bicarbonaților se realizează la un prag renal mai mic de 22 mOsm/l la sugari, comparativ cu adultul, la care pragul de eliminare variază între 24 și 26 mOsmol/l.

Urina sugarului alimentat natural are un pH de 6,8—7,8, contrar celui alimentat artificial, cu pH urinar doar de 5.

Diureza este de 75—100 ml/kg/zi la sugar, atingând 250—750 ml/zi. Până la vârsta de 10 ani variază între 600 și 1 200 ml/zi, pentru ca, ulterior, să ajungă la 1 000—1 500 ml/zi.

Densitatea urinei este de 1 010—1 012 la sugar și 1 015 la copil. Golirea vezicii se realizează prin mecanism reflex la sugar, întregit de componenta voluntară după vârsta de 1—2 ani, când copilul percepe nevoia de evacuare a vezicii.

Frecvența micțiunilor este de 8—15 ori pe zi în perioada de sugar și scade la 6—8 pe zi după ce se realizează controlul voluntar al vezicii.

Aparatul genital se dezvoltă lent până la pubertate. La fete, ovarele încep să crească de la vârsta de 8 ani, atingând maximum la 13—15 ani. Uterul crește după 12 ani până la 18 ani. Examenul citohormonal evidențiază, la pubertate, prezența celulelor acidofile secretoare în locul bazofilelor predominante până la apariția ciclului menstrual. Menarha este precedată de leucoree.

La băieți, testiculele cresc, de asemenea, lent până la vârsta de 10—11 ani, când apar primele mitoze în celulele germinale, cu formarea de spermatocite și spermatide. La 15—16 ani se dezvoltă spermatogeneza și se maturează celulele Leydig secretoare de hormoni testiculari.

Odată cu maturarea gonadelor se dezvoltă caracterele sexuale secundare și funcția de reproducere. Vârsta apariției pubertății prezintă variații individuale și familiale, legate de alimentație, climă și factori ambientali. Dacă în secolul trecut vârsta instalării pubertății la fete era de 16—17 ani, în prezent a coborât la 12—14 ani, datorită factorilor economico-sociali. La băieți, pubertatea apare la 13—15 ani. Pubertatea durează 3—4 ani și cuprinde următoarele etape:

— etapa prepubertară este dominată de secreția hormonului somatotrop ca factor de stimulare a creșterii generale și a saltului statural evident;

— etapa de debut a pubertății, în care au loc maturația organelor genitale și secreția hormonilor gonadali, stimulate de creșterea secreției de gonadotrofine hipofizare.

Sub influența hormonilor gonadotropi și gonadali apar caracterele sexuale secundare specifice sexului. La fete începe dezvoltarea sânilor (telarha), însoțită de prezența pilozității pubiene și axilare. Telarha precedă menarha (prima menstruație).

La băieți, debutul pubertății este marcat de apariția pilozității pubiene, axilare și faciale, dezvoltarea musculaturii scapulare și schimbarea vocii;

— etapa postpubertară corespunzătoare adolescenței durează până la calcifierea cartilajelor de creștere sub influența hormonilor gonadotropi gonadali și tiroidieni, ca factori de desăvârșire a maturizării organelor sexuale și a dezvoltării neuro-psihice. Pubertatea poate fi precoce ori tardivă, de origine hipotalamo-hipofizară sau gonadică, cu repercusiuni de diferite grade asupra comportamentului sexual și fertilității individului.

Creierul crește într-un ritm constant, atingând la vârsta de 8 ani 95% din greutatea sa finală. Scizurile și circumvoluțiunile se accentuează în primul an de viață. Mielinizarea căilor eferente are loc în același ritm cu al căilor aferente.

Controlul cortical asupra structurilor subcorticale este slab la sugar. La vârsta de 6 luni scoarța controlează postura, la 9 luni motricitatea voluntară, la 1 an limbajul, iar la 2 ani controlul cortical se exercită asupra tuturor funcțiilor.

Electroencefalograma nu prezintă elemente de diferențiere între diversele regiuni corticale în primele 3 luni de viață. Ulterior, apare organizarea topografică a activității electrice, mai întâi în zona occipitală și apoi în cele două emisfere cerebrale. Până la vârsta de 18 luni predomină undele delta. După 2 ani apar undele teta și ritmul alfa dominant în perioada copilăriei.

În prima copilărie predomină dezvoltarea și adaptarea senzorială, indispensabilă funcției de percepție și cunoaștere. Aceasta este întregită de dezvoltarea motorie și a limbajului, ca urmare a dezvoltării sistemelor nervos, muscular și osos.

Dezvoltarea psiho-afectivă a copilului este puternic marcată de interacțiunile cu mediul familial și social.

Aprecierea dezvoltării neuro-psihice a copilului se poate realiza cu ajutorul „baby testelor" ce utilizează ca repere ale dezvoltării motricitatea, limbajul, comportamentul senzorial și social în funcție de vârstă, la sugar și copilul mic, sau determinând coeficientul de inteligență (QI) și diversele reacții psiho-senzoriale și psiho-motorii în cazul perioadelor a II-a și a III-a ale copilăriei.

Apărarea antiinfecțioasă cunoaște o rapidă dezvoltare postnatală la toate nivelurile. Bariera mecanică naturală oferită de piele și mucoase apare evidentă încă din perioada de sugar.

Imunitatea specifică celulară prezintă o creştere progresivă până la vârsta de 12 ani, după care diminuează. Timusul creşte în greutate până la pubertate, iar plăcile Payer cresc numeric până la 20 de ani. Pe de altă parte, imunitatea umorală se dezvoltă după naştere. Sinteza de imunoglobuline G începe la vârsta de 6—7 săptămâni şi prezintă o creştere progresivă până la 1 an, când atinge valorile adultului.

Imunoglobulinele M şi A se sintetizează de la vârsta de 5—6 zile şi cresc lent până la pubertate. Astfel, copilul, deşi primeşte imunoglobuline prin laptele de mamă, se înarmează cu întregul dispozitiv de apărare antiinfecţioasă specifică şi nespecifică încă din perioada de sugar.

17. FIZIOLOGIA SENESCENŢEI

Motto:

Din momentul în care ne naştem, timpul începe să ne ia viaţa înapoi.

(Seneca)

17.1. DATE GENERALE

Vârsta, ca durată a vieţii, reprezintă timpul scurs de la naştere şi până la o anumită etapă a existenţei sau până la moarte. Ea prezintă o serie de particularităţi biologice, psihologice şi mentale, specifice etapelor evolutive ale vieţii, a căror cunoaştere este indispensabilă diferenţierii normalului de patologic.

Prelungirea duratei medii de viaţă din ultimele decenii, însoţită de creşterea numărului de persoane a căror vârstă depăşeşte 60 de ani, ridică o gamă variată de probleme specifice atât de sanogeneză, cât şi de patogeneză a omului vârstnic. Dacă la începutul erei creştine vârsta medie la moarte varia, în lipsa mijloacelor de protecţie sanitară, socială şi tehnologică, în jurul a 30 de ani, la începutul secolului nostru aceasta era de 45—50 de ani, pentru ca spre sfârşitul lui să depăşească 70 de ani (fig. 451).

În decursul actualului secol, omenirea a parcurs trei principale etape pe plan de morbiditate şi de asistenţă sanitară. După o primă etapă do-

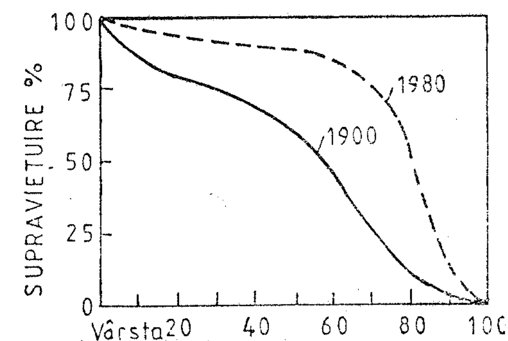


Fig. 451. Modificările curbei de supravieţuire în ultimii 80 de ani.

minată de boli infecțioase (tuberculoză, variolă, difterie, febră tifoidă etc.), a urmat etapa bolilor cronice (ateroscleroză, diabet, cancer etc.), care face loc actualmente celei de a treia etape, reprezentată de tendința la creștere a duratei medii de viață. În 1985, ponderea populației de peste 60 de ani era de 16,2% în America de Nord și de 17,6% în Europa. În România, îmbătrânirea demografică s-a accentuat după cel de al doilea război, deși prezintă o evidentă întârziere față de țările din apusul Europei. Ea a crescut de la 6,9% în 1930, la 15,6% în 1990.

Fenomenul îmbătrânirii demografice, fiind dependent de nivelul dezvoltării social-economice, va atinge indici de îmbătrânire de peste 20% în țările avansate până în anul 2000. În țara noastră se estimează că ponderea populației vârstnice va ajunge în anul 2000 la aproximativ 18%, iar durata medie de viață va fi de 70,3 ani. Ponderea crescândă a populației vârstnice impune cunoașterea particularităților funcționale ale senescenței fiziologice.

Senescența, ca proces biologic de îmbătrânire (de la latinescul *senescere*=a îmbătrâni), poate fi definită drept suma tuturor modificărilor (schimbărilor) morfo-funcționale cumulate în timp și care duc, în cele din urmă, la fenomene involutive de uzură, deteriorare și degradare progresivă, incompatibile cu viața. Spre deosebire de alterările generate de stări patologice, denumite procese patogenice, cele realizate de senescență *per se*, în afara stării de boală, poartă denumirea de procese eugerice.

La rândul său, bătrânețea, ca stadiu evolutiv de vârstă, reprezintă ultima etapă a ontogenezei (vârsta a treia), cu fiziologie proprie. În funcție de numărul anilor, OMS împarte persoanele aparținând vârstei a treia în vârstnici (60—75 de ani), bătrâni (76—90 de ani) și foarte bătrâni (peste 90 de ani).

În general, procesele eugerice de îmbătrânire afectează în mod diferit structura și funcțiile diverselor țesuturi și organe. În timp ce funcțiile de „rezervă" și masa tisulară activă se reduc progresiv, funcțiile vitale persistă. Alterările survenite privesc fie degradarea unor structuri anatomice însoțită de supraviețuirea altora prevăzute cu o activitate compensatoare, ca în cazul nefronilor sau al fibrelor musculare, fie pierderea continuă de neuroni, urmată de scăderea progresivă a performanțelor senzitivo-senzoriale și comportamentale.

La baza lor stau perturbări biochimice celulare generate de procesele de uzură și alterare a reacțiilor adaptative generale și locale agresionate timp îndelungat de solicitările variabile ale mediului extern ostil.

17.2. ASPECTE CELULARE ALE ÎMBĂTRÂNIRII

La nivel celular, procesele de senescență se caracterizează prin aglutinarea cromatinei în nucleu, invaginarea membranei nucleare, creșterea numărului de nucleoli și reducerea reticulului endoplasmatic rugos, însoțite de scăderea sintezei proteice. Un rol determinant deține reducerea

numărului, mărimii și activității oxido-reductoare a mitocondriilor, dublată de creșterea conținutului celular în granule pigmentare de lipofuscină. Acumularea progresivă a acesteia este urmată de reducerea volumului citoplasmatic și deprimarea proceselor plastice și energetice celulare.

Fibroblastele umane, de exemplu, preluate de la persoane vârstnice și cultivate *in vitro*, prezintă un număr mult mai limitat de diviziuni celulare decât cele recoltate de la tineri. Conținutul acestora în 5'-nucleotidază și cGMP crește odată cu vârsta, în timp ce cAMP scade. Modificarea raportului existent între cAMP și cGMP pare a fi unul din indicii metabolici de îmbătrânire la nivel celular.

Printre alterările celulare produse de senescență figurează și cele de la nivelul sistemului limfoid, implicat în reacțiile de apărare imunitară. Îmbătrânirea se însoțește de fenomene de imunodeficiență, ca urmare atât a involuției timice și reducerii numărului și activității limfocitelor T indispensabile imunității celulare, cât și a formării de autoanticorpi și țesut amiloid din lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor.

Din exemplele date rezultă că îmbătrânirea nu are o cauză unică. Diferențierea structurală, metabolică și funcțională celulară este dublată de procese de îmbătrânire, diferențiată la nivel celular și tisular, ale căror intensitate și convergență duc cu timpul la disfuncție terminală.

17.2.1. TEORII PRIVIND ÎMBĂTRÂNIREA BIOLOGICĂ

Dintre numeroasele teorii (autoimună, mutației somatice, erorii, radicalilor liberi etc.) care încearcă să explice mecanismul de producere a fenomenului complex de îmbătrânire celulară, vor fi menționate doar ultimele două. Prima, cunoscută sub denumirea de *teoria erorii genice*, se referă la alterarea sintezei proteice, ca urmare a defectelor survenite la nivelul genomului în transcripția informației de la ADN nuclear la ARN în moleculele de protein-enzime nou-formate. Conform ipotezei genelor determinante ale longevității (Cutler, 1982), îmbătrânirea este rezultatul efectelor secundare ale proceselor energo-metabolice normale din timpul vieții. Acestea determină schimbări calitative ale expresiei genice, care duc la alterarea urmată de pierderea stabilității reacțiilor enzimochimice de diferențiere și dezvoltare celulară. Rezistența acestora la căldură, de exemplu, este mai redusă în cazul persoanelor vârstnice decât a enzimelor recoltate de la tineri. Dacă este vorba de o eroare a sintezei proteice sau de modificarea conformației structurale a unor protein-enzime celulare implicate în mutațiile somatice rămâne de stabilit. Sigură pare a fi pierderea controlului genic corect, indispensabil proceselor de diferențiere normală generatoare a fenomenului de moarte celulară programată, denumit apoptoză.

Cea de a doua teorie, *a radicalilor liberi*, acordă atenție deosebită produșilor toxici rezultați din reducerea parțială a oxigenului de tipul anionului superoxid ($O_2^{\bar{\cdot}}$), peroxidului de hidrogen (H_2O_2) și radicalilor oxidril ($OH^{\cdot}$). Creșterea acestora odată cu vârsta, la nivel tisular, celu-

lar şi subcelular, a constituit baza de plecare a cercetărilor clinico-experimentale care atribuie radicalilor liberi derivaţi din oxigen un rol determinant în senescenţă. Conţinând un electron nepereche, aceşti radicali liberi sunt puternic reactivi şi uşor difuzibili, deşi au o durată scurtă de viaţă.

Ei participă atât la realizarea unor procese fiziologice, cum sunt cele de transducere a energiei luminoase în semnal electric la nivel retinian, cât şi la producerea degradărilor celulare, adeseori ireversibile. Acestea din urmă sunt consecinţe fie ale distrugerii membranelor celulare, mitocondriale şi lizozomale prin procese de peroxidare lipidică, fie ale alterării grupărilor tiolice din structura protein-enzimelor tiol-dependente.

Teoria radicalilor liberi derivaţi din oxigen a senescenţei susţine că îmbătrânirea este potenţial tratabilă cu ajutorul substanţelor antioxidante de tipul vitaminelor C şi E. În afara alungirii duratei de viaţă, antioxidantele, reducând formarea de radicali liberi, ar produce inhibarea creşterii tumorale şi ar întârzia declinul reacţiilor imunologice. Sunt puncte de vedere care atrag atenţia asupra toxicităţii oxigenului şi relaţiilor de cauzalitate dintre oxigen şi bătrâneţe.

Referitor la limitele vieţii, se ştie că, odată cu procesul progresiv de îmbătrânire, are loc o scădere continuă a funcţiilor maximale tisulare şi celulare. Potenţialul de rezervă a acestora scade anual cu aproximativ 1,5%, fenomen involutiv dublat de reducerea exponenţială a capacităţilor de adaptare, apărare şi menţinere în limite constante ale mediului intern supus solicitărilor stresante ale mediului extern. Hipoxia, printre altele, determină inhibarea extinderii prin transport activ a calciului intracelular şi acumularea sa în mitocondrii şi reticulul endoplasmatic, urmată de alterări celulare ireversibile.

Moartea naturală, având determinism genetic ca şi naşterea, survine în momentul când metabolismul energetic şi funcţiile celulare reduse scad sub 20% din valorile de bază şi când echilibrele homeostazice generale şi locale nu mai pot asigura reacţiile adaptative metabolice şi funcţionale ale celulelor beneficiare. Conceptul de moarte naturală, produsă de procesele de involuţie şi îmbătrânire fiziologică avansată, este adeseori greu de diferenţiat de cel de moarte prematură de cauză patologică sau prin accident. Cele două concepte sunt frecvent complementare, încercările de demarcare a acestora fiind arbitrare.

17.3. MODIFICĂRI CONFORMAŢIONALE

Prin alterările produse la nivel celular şi subcelular, senescenţa determină modificări de diferite grade, nu numai pe plan metabolic şi funcţional, ci şi anatomic. Una dintre acestea este reducerea staturală. Pierderea în înălţime începe de la 30 de ani şi continuă odată cu vârsta, într-un ritm de până la 1 cm în fiecare decadă. Ea se datorează atât curbaturii spinale şi tasării discurilor intervertebrale, cât şi aplatizării arcurilor plantare.

Lăţimea umerilor scade, de asemenea, la ambele sexe, datorită reducerii masei musculare a deltoizilor, în timp ce circumferinţa toracală creşte ca urmare a scăderii forţei elastice pulmonare asupra cuştii toracice.

Greutatea corpului are tendinţă la creştere în jurul vârstei de 50 de ani, pentru ca, după 60 de ani, să scadă, mai frecvent la bărbat decât la femeie. Fenomenul creşterii ponderale la vârsta medie depinde de alimentaţie, stilul şi standardul de viaţă. La vârstnici, creşterea greutăţii corporale se realizează pe seama acumulării de ţesut adipos. Apa, ca principal constituent al organismului, din contră, scade atât din sectorul intracelular, cât şi din cel extracelular. Deshidratarea tisulară apare mai evidentă la nivelul pielii (uscăciune, riduri etc.).

La scăderea greutăţii corporale contribuie nu numai deshidratarea şi reducerea masei musculare, ci şi fenomenele de atrofiere parţială a unor viscere (ficat, rinichi). Excepţie face doar prostata, a cărei greutate se dublează la bărbatul vârstnic.

17.4. MODIFICĂRI FUNCŢIONALE LA NIVELUL DIVERSELOR ŢESUTURI ŞI ORGANE

Ca urmare a modificărilor metabolice şi structurale, senescenţa afectează funcţiile diverselor ţesuturi şi organe, începând cu sângele şi ţesuturile de susţinere şi sfârşind cu organele neuro-endocrine implicate în reglarea şi adaptarea organismului la solicitări.

Sângele, ca ţesut lichid circulant format din elemente figurate suspendate în plasmă, poate prezenta variaţii de diferite grade ale ambelor sale componente.

— Eritrocitele pe măsură ce îmbătrânesc prezintă modificări biochimice şi morfologice care determină scoaterea lor din circulaţie, după o durată medie de viaţă de 120 de zile. Ele pierd potasiu şi devin fragile la presiune mecanică şi osmotică. După 65 de ani poate apărea o scădere a numărului de eritrocite, a hematocritului şi hemoglobinei. Viteza de sedimentare a hematiilor şi vâscozitatea sângelui cresc ca urmare a modificărilor survenite în concentraţia proteinelor plasmatice şi, în special, a fibrinogenului. Volumul sanguin se menţine în limite constante până la 80 de ani. Peste această vârstă se produce o creştere a raportului dintre volumul sanguin şi masa de ţesut activ.

Modificări semnificative apar şi în cazul seriei albe. Granulocitele, de exemplu, prezintă o creştere a lobulaţiei şi conţinutului în ARN, dublată de scăderea granulaţiei şi limfopoiezei. Numărul şi funcţiile trombocitelor rămân nealterate. Hematopoieza scade însă cu vârsta, datorită înlocuirii măduvei osoase roşii cu măduvă galbenă, mai ales la nivelul oaselor lungi.

— Compoziţia chimică a plasmei sanguine prezintă modificări minime la vârstnici, reprezentate de scăderea calciului ionizat şi a bicarbonaţilor. După 50 de ani, bicarbonatul plasmatic scade cu aproximativ

1% în fiecare decadă, ducând la reducerea progresivă a pH-ului până la 7,30 în cazul vârstnicilor.

Ţesuturile de susţinere suferă, de asemenea, modificări odată cu vârsta, determinate de scăderea conţinutului în apă şi a componentelor sale din spaţiile extracelulare în favoarea componentei solide. Ca urmare a acestor modificări, ţesutul conjunctiv de suport intercelular îşi reduce conţinutul substanţei fundamentale atât în mucopolizaharide, dispuse sub formă de gel hidratat, cât şi în proteine fibroase, colagen, elastină şi fibre reticulare, sintetizate de către fibroblaste. În ţesuturile care asigură mobilitatea, modificările substanţei fundamentale privesc acidul hialuronic ca principal component al acesteia, iar, în cele de suport propriu-zis, condroitin sulfatul este afectat în mod predominant.

Maturaţia se însoţeşte de creşterea densităţii gelului hidratat şi de scăderea conţinutului în apă al substanţei fundamentale. Difuziunea substanţelor prin membrana bazală bogată în glicoproteine şi lipide este potenţial perturbată, afectând nutriţia celulară şi procesele de reparaţie şi vindecare tisulară. Ca urmare a solubilităţii şi *turnover*-ului mai redus al colagenului, excreţia hidroxiprolinei scade, în timp ce fibrele de colagen cresc ca număr şi mărime, devenind mai stabile. Proprietăţile mecanice ale acestora schimbându-se, este necesară o forţă mai mare pentru a obţine extensia lor dar, odată întinse, acestea revin lent la lungimea iniţială.

Fibrele de elastină devin, de asemenea, mai rigide odată cu vârsta şi se fragmentează sub influenţa întinderii continue, dând naştere pseudoelastinei. La rândul lor, fibrele reticulare ce se găsesc din abundenţă la tineri tind să fie înlocuite (ca şi fibrele de elastină) de către colagen.

Faza de rigidizare crescândă în cazul vârstei înaintate se însoţeşte pe plan enzimatic de creşterea concentraţiei colagenazei, iar pe plan funcţional de reducerea mobilităţii şi performanţelor fizice în general.

Cartilajele se deshidratează prin senescenţă, transformându-se în fibrocartilaje. Cartilajul articular hialin, care este translucid la tineri, devine opac şi galben la vârstnici. Elasticitatea lui dispare, prezentând predispoziţie la calcificare şi transformare osoasă.

Cartilajele costale devin mai rigide, iar plămânii îşi pierd capacitatea de destindere datorită fibrozării. Pierderea hidratării nucleului pulpos al discurilor intervertebrale duce la compactarea vertebrelor şi la reducerea staturii corporale.

Modificările ţesutului conjunctiv produse de vârstă fiind globale, ele afectează în egală măsură şi pielea, a cărei elasticitate se pierde progresiv.

Alterarea progresivă a matricei conjunctive influenţează şi distensibilitatea cardio-vasculară. Cordul devenind mai puţin distensibil, îşi diminuează contractilitatea, iar arterele elastice devin mai rigide.

Oasele pierd săruri minerale, contrar ţesutului fibros predispus la depuneri de calciu. Când pierderile depăşesc 10% apar fenomene de osteoporoză la vârstnici. La oasele lungi, pierderea de minerale este asociată cu remodelarea suprafeţei periostale. Canalele haversiene se lărgesc, iar spaţiul ce se dezvoltă este umplut cu ţesut fibros şi adipos. Reducerea zonei compacte a oaselor lungi scade rezistenţa acestora, predispunând la fracturi mai greu vindecabile la senescenţă.

Pierderea masei osoase este inegală la cele două sexe. Sexul feminin este mai expus la osteoporoză, mai ales după menopauză. Echilibrul dintre activitatea osteoblastică şi cea osteoclastică apare perturbat în absenţa hormonilor estrogeni. În lipsa estrogenilor circulanţi se intensifică activitatea osteoclastică a parathormonului, dublată de scăderea absorbţiei intestinale a calciului, datorită deficitului de vitamină D_3 hidroxilată. Demineralizarea se produce şi la nivelul vertebrelor, afectând ambele sexe vârstnice şi determinând fie deformarea în cocoaşă a coloanei vertebrale, fie tulburări ischemice cerebrale generate de pensarea arterelor din zona cervicală.

Muşchii prezintă scăderea progresivă a masei active până la 30%. Scăderea este neuniformă, interesând într-o măsură mai mare muşchii roşii. Pierderea masei musculare se realizează pe seama reducerii numărului şi mărimii fibrelor şi este dublată de acumularea lipofuscinei şi creşterea conţinutului în lipide. Concomitent cu reducerea lungimii fibrelor musculare active, spaţiul extracelular creşte, umplut fiind cu ţesut conjunctiv de susţinere. Reducerea forţei musculare rezultate poate fi parţial diminuată prin exerciţii fizice. Microscopic s-a constatat scăderea numărului de miofibrile şi proliferarea tubilor T, iar pe plan biochimic, reducerea ATP, glicogenului şi creatin fosfatului.

Electromiograma la vârstnici prezintă scăderea amplitudinii însoţită de prelungirea potenţialelor de acţiune individuale şi creşterea numărului de potenţiale polifazice. Perioadele refractare absolută şi relativă, de asemenea, cresc, în timp ce durata latenţei, contracţiei şi relaxării se alungeşte.

Pielea, situată la interfaţa dintre organism şi mediul înconjurător, îndeplineşte roluri multiple (teritoriu receptor, barieră impermeabilă, protecţie antimicrobiană, suprafaţă termoreglatoare).

Pe măsură ce pielea îmbătrâneşte, îşi reduce capacitatea de reînnoire (care la tânăr şi adult nu depăşeşte 2 luni), ca urmare a diminuării numărului de celule germinative. Rezistenţa joncţiunilor dintre epiderm şi corion scade, ca şi densitatea melanocitelor, producând paloarea caracteristică vârstnicului. Substanţa fundamentală se deshidratează, elementele fibrilare îşi pierd elasticitatea, iar pielea se subţiază şi se încreţeşte, mai ales la nivelul zonelor cu mobilitate mare, cum este cazul tegumentelor feţei. Creşterea şi albirea părului, de asemenea, sunt influenţate de vârstă. Încărunţirea părului după vârsta de 30 de ani se datorează reducerii activităţii melanocitelor.

Căderea părului începe la 30 de ani în cazul bărbaţilor şi după menopauză la femei. Secreţia glandelor sebacee scade după 60 de ani la femeie şi în jurul a 70 de ani la bărbat. Glandele sudoripare devin hiposecretoare, excepţie făcând doar cele de la nivelul scalpului.

Formaţiunile receptoare cutanate (corpusculii Meissner, Pacini etc.) scad ca număr şi sensibilitate, deşi densitatea terminaţiilor nervoase nu pare a fi afectată.

Pierderea țesutului adipos subcutanat în multe părți ale corpului reduce capacitatea acestuia de izolator termic.

Apărarea contra pătrunderii microorganismelor apare diminuată datorită atât uscăciunii pielii, cât și reducerii celulelor Langerhans, prevăzute cu proprietăți reticulo-endoteliale.

Dinții cad mai mult din cauza neglijării igienei dentare decât a vârstei. Căderea dinților apare mai frecvent la nivelul maxilarului superior, ca urmare a degradării lor prin cariere sau alterare parodontală. Fluorizarea apei și îmbunătățirea igienei bucale, reducând incidența cariilor și infecțiilor buco-dentare, pot evita sau temporiza edentația vârstnicilor. Procesul de degradare dentară privește atât smalțul, care se pigmentează și se pierde prin atriție, cât și dentina, a cărei activitate odontoblastică reduce cavitatea pulpară până la obstruare completă. La acestea se adaugă slăbirea ligamentelor periodontale, atrofia gingivală și resorbția osoasă de la nivelul zonei alveolare.

Mucoasa bucală prezintă un oarecare grad de atrofiere și uscăciune, ca urmare a secreției mai reduse de mucină și salivă. Papilele filiforme și circumvalate de pe suprafața limbii se atrofiază, diminuând sensibilitatea gustativă cu aproximativ 30% la vârsta de 70 de ani.

Aparatul respirator prezintă o gamă variată de modificări ale ventilației pulmonare și schimburilor gazoase de cauză toracică sau parenchimatoasă, alveolo-capilară. Pe măsură ce plămânii avansează în vârstă, volumul ocupat de căile respiratorii crește în detrimentul teritoriului de schimb alveolar. Suprafața alveolară se reduce de la aproximativ 80 m^2 (la 30 de ani) la 65—70 m^2 la vârsta de 70 de ani.

Elasticitatea parenchimului pulmonar diminuează cu vârsta, datorită alterării fibrelor de colagen. Surfactantul pulmonar este, de asemenea, diminuat, ca urmare a reducerii numărului de pneumocite — tip II alveolare, secretoare de surfactant.

Complianța toracelui scade la vârstnici din cauza calcificării cartilajelor costale și accentuării curburii coloanei vertebrale. Ventilația pulmonară se realizează în aceste condiții cu un efort muscular mai intens din partea mușchilor respiratori. Dintre volumele respiratorii, modificări majore în sensul creșterii prezintă volumul rezidual și volumul expirator de rezervă. Ca urmare, capacitatea reziduală funcțională crește, în timp ce capacitățile vitală și inspiratorie scad. Schimburile gazoase la nivel alveolo-capilar, de asemenea, scad, datorită reducerii suprafeței de schimb alveolare. Conținutul în 2,3-difosfogligerat al hematiilor fiind mai mic, curba de disociere a oxihemoglobinei este mutată la stânga, iar descărcarea oxigenului în țesuturi se realizează mai greu.

Sistemul cardio-vascular este afectat de senescență ca urmare a modificărilor survenite la nivelul țesutului muscular și de susținere din cord și vase, cu răsunetul funcțional corespunzător asupra contractilității, distensibilității și elasticității arborelui vascular și a motopompei biologice.

Greutatea cordului raportată la cea a corpului tinde să crească, în timp ce capacitatea de adaptare hipertrofică la diversele solicitări stresante scade. Conținutul miocardic în țesut conjunctiv și pigment lipofuxinic crește odată cu vârsta, iar mitocondriile scad ca mărime. Valvulele cardiace prezintă adeseori depozite calcare și tendință la fibrozare. La nivelul arterelor apar alterări structurale determinate de creșterea colagenului și reducerea țesutului elastic, însoțite de reducerea complianței vasculare. Reducerea expansiunii aortice este compensată de îngroșarea peretelui arterial și de hipertrofia ventriculului stâng după 60 de ani.

Venele devin sinuoase și prezintă varicozități în zonele supuse presiunilor crescute, ca urmare a alterării intimei și tunicii medii. Capilarele prezintă, de asemenea, îngroșări ale membranei bazale, cu consecințe negative asupra schimburilor lichidiene și nutritive tisulare.

La nivelul miocardului, atât faza izometrică, de punere în tensiune a fibrelor musculare cardiace, cât și durata fazei de relaxare sunt prelungite. Platoul potențialului de acțiune a fibrei miocardice este, de asemenea, alungit, ca urmare a alterării dinamicii calciului la nivel celular. Reactivitatea modulului sino-atrial și a cardiomiocitelor la stimularea beta-adrenergică scade după 60 de ani.

Procesul progresiv de fibrozare afectează atât celulele nodale, cât și miocardul contractil. Perioada de preejecție și sistola electro-mecanică se lungesc, ca urmare a scăderii forței de contracție a miocardului. Debitul cardiac scade cu aproximativ 1% pe an de vârstă între 20 și 80 de ani, datorită atât hiposistoliei, cât și reducerii frecvenței cardiace. Reacțiile adaptative de tip bradicardizant sau tahicardizant sunt mai slabe la vârstnici decât la tineri și adulți.

Lucrul mecanic al inimii scade cu vârsta, în timp ce rezistența vasculară periferică crește anual cu 1% după 40 de ani, determinând reducerea fluxului sanguin cerebral, splanhnic și cutanat. Scăderea debitului de perfuzie a rinichilor poate atinge după 40 de ani 50% iar a creierului 20%.

La rândul său, presiunea arterială crește, prezentând valori mai mari ale maximei decât ale minimei.

La persoanele foarte vârstnice, presiunea minimă (diastolică) poate chiar scădea. Revenirea la valorile normale atât a frecvenței cardiace, cât și a presiunii arteriale perturbate de un efort oarecare se realizează mai lent la senescență.

Rinichiul vârstnic prezintă alterări vasculare și tubulare de diferite grade, compatibile însă cu funcțiile sale depuratorii bazale. Numărul anselor capilare glomerulare este mai mic, iar arterele arcuate și interlobare devin sinuoase. Capilarele glomerulare degenerate sunt supleate de prezența unor *by-pass*-uri arteriolare, mai ales în glomerulii juxtamedulari. La nivelul vaselor peritubulare apar o serie de benzi musculare longitudinale și înlocuirea musculaturii netede cu colagen. Celulele interstițiale din zona medulară renală sunt înlocuite cu materialul extracelular conjunctiv. Alterarea interstițiului medular, dublată de pierderile glomerulare juxtamedulare, duce la reducerea capacității de filtrare și concentrare a urinei la vârstnici.

Greutatea rinichilor scade progresiv după 40 de ani, atingând în cazul vârstei avansate doar 70% din valoarea constatată la adult. Ca

urmare, debitul sanguin de perfuzie renală diminuează odată cu vârsta. La 80 de ani, perfuzia renală poate scădea până la 50% din cea a adultului tânăr. Pierderea capacității de concentrare a urinei se datorează insuficienței secreții de renină a aparatului juxtaglomerular, cu răsunetul corespunzător asupra formării de angiotensină, secreției de aldosteron și hormon antidiuretic.

Capacitatea de a forma și excreta amoniac este, de asemenea, redusă, ca urmare a scăderii reabsorbției tubulare. Participarea rinichiului la menținerea echilibrului acido-bazic este mai puțin afectată și este dependentă de viteza de corecție a celorlalte dezechilibre homeostazice.

Tubul digestiv este afectat de senescență pe două principale căi:

1) slăbirea capacității de proliferare și refacere a epiteliului tractului digestiv;

2) distrugerea și pierderea de neuroni ai sistemului nervos enteric care coordonează activitatea motorie și pe cea secretorie digestivă prin plexurile submucos și mienteric.

La nivelul *cavității bucale* are loc pierderea progresivă a dentiției, urmată de tulburarea masticației și reducerea secreției salivare. Protezarea alterează sensibilitatea gustativă și accentuează deficitul secretor de mucus și ptialină salivară.

La nivel *esofagian* pot apărea perturbări ale deglutiției, determinate de lipsa de coordonare a mișcărilor peristaltice cu funcția sfincteriană a esofagului. Ca rezultat al disfuncției respective se produce întârzierea intrării alimentelor în stomac. Sfincterul esofagian inferior, nerelaxându-se la sosirea undei peristaltice, creează senzația de plenitudine substernală și pericolul aspirației la persoanele vârstnice care se alimentează în poziție clinostatică.

La nivelul *stomacului* se constată adeseori fenomene de gastrită atrofică și o prelungire a timpului de golire gastrică.

Testele de stimulare a secreției gastrice pun în evidență o reducere a capacității secretorii după 40 de ani, mai frecventă la bărbați decât la femei. Scăderea acidității gastrice este dublată de cea a secreției de pepsină. În gastrita atrofică se constată uneori reducerea secreției de factor intrinsec și predispoziție la anemie pernicioasă.

Suprafața de absorbție a *intestinului subțire* este semnificativ diminuată la vârstnici, datorită reducerii înălțimii vililor și aplatizării mucoasei. Cu toate acestea, absorbția principalelor nutrimente nu apare tulburată la persoanele vârstnice. Absorbția mai redusă a calciului ține de insuficienta resorbție a vitaminei D.

Pancreasul nu prezintă modificări semnificative ale funcției sale exocrine, cu răsunet important asupra digestiei. Intoleranța la lipide a unor vârstnici nu pare a fi de cauză pancreatică.

Ficatul, care reprezintă 2,5% din greutatea corporală a adultului, pierde progresiv din greutate începând de la vârsta de 40 de ani. La bătrâni, greutatea ficatului atinge 1,5% din greutatea corporală. Hepatocitele rămase devin mai mari și multinucleate. Deși mai redusă, sinteza

hepatică se menține la un nivel suficient de ridicat. Capacitatea de metabolizare a diverselor droguri este însă mai redusă.

Intestinul gros prezintă la vârstnici diferite grade de atrofie a mucoasei, hipertrofia muscularis mucosae și atrofia musculaturii propriu-zise. Asociate cu creșterea presiunii luminale, aceste modificări predispun la producerea diverticulilor.

Pe de altă parte, pierderea de celule nervoase enterice generează fenomene de incoordonare a motilității, ce predispun la constipație. Aceasta este de fapt multifactorială. Constipația vârstnicului are la bază nu numai scăderea tonusului și a motilității colice, ci și creșterea pragului de excitație a receptorilor implicați în reflexul de defecație, precum și regimul cu fibre proteice sau abuzul de laxative.

Sistemul endocrin, având un rol primordial în realizarea și menținerea mecanismelor reglatoare și adaptative, prezintă importante schimbări morfo-funcționale la persoanele vârstnice. Acestea țin atât de țesutul glandular specific al unei anumite glande, cât și de formațiunile nervoase coordonatoare ale activității sale secretorii (hipotalamus) și densitatea receptorilor de la nivelul organelor-țintă.

Hipofiza nu își modifică greutatea, dar prezintă o reducere a vascularizației și o creștere a conținutului în țesut conjunctiv la persoanele vârstnice. În timp ce cresc celulele cromofobe, scad numeric celulele eozinofile (secretoare de hormon somatotrop și prolactină). Cu toate acestea, conținutul în hormon de creștere al hipofizei anterioare nu se modifică în funcție de vârsta avansată. La persoanele vârstnice, secreția de somatotrop nu mai crește în timpul somnului și nici în efortul fizic, ca la tineri și adulți.

Prolactina plasmatică are tendință la creștere la bărbatul vârstnic și la scădere după menopauză la femeie.

Tirotropina, deși nu prezintă schimbări plasmatice semnificative, răspunsul secretor al hipofizei la administrare de TRH este mai slab.

Corticotropina se menține în limite normale atât la nivel hipofizar, cât și în plasmă, în condiții bazale sau de stres.

Gonadotrofinele (FSH, LH) se mențin la un nivel ridicat la ambele sexe vârstnice, datorită lipsei de control a secreției lor hipofizare de către hormonii periferici prin reacții normale de *feed-back* negativ.

Vasopresina prezintă, de asemenea, valori circulante mai mari la vârstnici decât la tineri, cu răspuns exagerat la stimulii osmotici.

Suprarenalele scad ușor în greutate după 50 de ani, cu acumulare de țesut conjunctiv și pigment în tot cortexul. Nivelul glucocorticoizilor, ritmul circadian și capacitatea de răspuns la ACTH rămân normale. Concentrația plasmatică a aldosteronului scade ca urmare a deficitului secreției de renină formatoare de angiotensină aldosteron-eliberatoare. Androgenii scad odată cu înaintarea în vârstă.

Pancreasul își menține structura și secreția hormonală bazală în limite normale, dar prezintă un oarecare grad de deteriorare a toleranței la glucoză, ce poate începe la adultul de vârstă medie. Această întâr-

ziere a răspunsului hormonal privește atât secreția de insulină, cât și pe cea de glucagon.

Tiroida involuează mai mult pe plan structural decât funcțional. Diametrul folicular, înălțimea epiteliului și conținutul folicular în coloid scad, fără modificări semnificative ale secreției tiroidiene. În timp ce concentrația plasmatică a tiroxinei rămâne neschimbată, triiodtironina scade cu vârsta, datorită incapacității de conversie a T_4 în T_3 la nivel hepatic.

La nivelul *paratiroidelor* se produce o acumulare de țesut adipos până la 40% din greutatea glandelor. La bărbat are loc o creștere a secreției de parathormon până la 50 de ani, după care urmează revenirea la valorile inițiale din tinerețe. La femeie, din contră, creșterea se menține și după menopauză, predispunând la osteoporoză.

Ovarele prezintă o scădere în greutate și reducerea numărului de foliculi după 30 de ani. Înaintea menopauzei diminuează și capacitatea de formare a corpului galben. Ovulele formate în ultima fază a vieții reproductive au o viabilitate mai redusă, iar riscul abnormalității cromozomiale este mai mare. Lipsa hormonilor ovarieni, dublată de excesul de gonadotrofine circulante, generează simptomele caracteristice climaxului.

Organele sexuale secundare femele involuează după 50 de ani. Se realizează pierdere progresivă a colagenului și elastinei, determinând involuția uterului și retracția vaginului și trompelor. În lipsa estrogenilor se produce keratinizarea și uscăciunea mucoasei vaginale. Fenomene involutive apar și la nivelul glandelor mamare, reprezentate de atrofia acinilor glandulari și reducerea țesutului adipos.

Testiculele nu-și modifică semnificativ greutatea, deși prezintă o creștere a țesutului fibros în spațiile intertubulare. Secreția celulelor germinative — Sertoli — continuă, iar cea a celulelor interstițiale — Leydig — scade cu vârsta. Ca urmare, producerea de spermă cu un procentaj de până la 70% spermatozoizi activi poate apărea până la 70 de ani, cu tot deficitul secretor progresiv de hormoni androgeni.

Organele sexuale secundare mascule prezintă modificări importante odată cu vârsta. Prostata se hipertrofiază progresiv, pe seama acumulării de țesut conjunctiv. Musculatura netedă a penisului se atrofiază, iar veziculele seminale acumulează cantități mari de pigment granular.

Virilizarea suferă, de asemenea, un proces lent de involuție.

Sistemul nervos este afectat de senescență atât pe plan structural, cât și din punct de vedere metabolic, cu consecințe funcționale variabile.

Greutatea creierului scade la vârsta de 80 de ani cu aproximativ 7%, respectiv 100 g, ca urmare a reducerii ariilor corticale, mai ales anterioare. Se produce o pierdere continuă atât de corpi celulari neuronali, cât și de fibre neuronale, estimată la 50 000 de neuroni pe zi din totalul de 10 bilioane. Plasticitatea mare a țesutului nervos cerebral supleează însă aceste pierderi zilnice.

Celulele Golgi de tipul II sunt în mod particular afectate, iar celulele piramidale ale stratului III cortical își pierd dendritele de asociație

orizontală. Cele mai mari pierderi apar în girusurile precentral și temporal superior și în aria striată.

Pierderi similare apar și în cerebel, dar mai tardiv. Nucleii trunchiului cerebral sunt puțin afectați, cu excepția nucleului locus coeruleus, care prezintă pierderi neuronale după 65 de ani.

La nivelul nervilor periferici se înregistrează reducerea fibrelor atât aferente, cât și eferente.

Modificările nervoase produse de senescență afectează nu numai neuronii, ci și celulele gliale. La nivel neuronal, axonii prezintă fenomene de degenerescență neuro-axonală, caracterizate prin lipsa tecii de mielină și prezența unor umflături cilindraxonale. Astfel de procese degenerative pot fi observate la 30% din persoanele vârstnice, mai ales la nivelul cordoanelor medulare posteriore. La nivelul corpului neuronal apare pigmentul autofluorescent lipofuscina, denumită și „pigmentul bătrâneții", ca produs de peroxidare al elementelor structurale neuronale. De aici, utilitatea vitaminei E în tratamentul oboselii nervoase.

După 60 de ani, numărul microtubilor neuronali scade, iar la nivelul hipocampusului pot apărea fenomene de degenerescență granulo-vasculară. În locul microtubilor se produc o serie de împletituri neuro-fibrilare, care sunt de fapt microtubuli aranjați în dublu helix. Aceste modificări sunt caracteristice demenței senile de tip Alzheimer, și se prezintă fie sub formă de zone distincte sau coalescente de plăci degenerative interstițiale.

Degenerarea dendritică cu acumulare de amiloid duce după vârsta de 60 de ani la apariția plăcilor neuritice senile în cortex și mai rar în hipotalamus și sistemul limbic. Neuronii adiacenți pot dezvolta o sinaptogeneză reactivă prin înmugurire axonală, restabilind parțial circuitul pierdut. Celulele gliale se hipertrofiază la vârstnici, mai ales în teritoriile sinaptice. Numărul astrocitelor nu este afectat, în timp ce densitatea oligodendrogliilor scade.

Mediatorii transmiterii chimice interneuronale sintetizați în corpul neuronal migrează mai lent de-a lungul fibrei axonale la vârstnici, contribuind la creșterea întârzierii sinaptice și la lentoarea răspunsului postsinaptic. Transportul axonal perturbat deține un rol fundamental în geneza bolilor degenerative centrale și periferice. Alterarea proceselor metabolice ale sintezei, transportului, eliberării sau acțiunilor exercitate de substanțele mediatoare în teritoriile postsinaptic și presinaptic influențează profund reacțiile comportamentale și sistemele reglatoare neuro-umorale centrale.

Sistemul colinergic cerebral este implicat la vârstnici atât în scăderea capacității de memorare, cât și în producerea parkinsonismului și bolii Alzheimer. Spre deosebire de colin acetilază care scade, activitatea acetil colinesterazei crește. Rezultatul este reducerea conținutului în acetilcolină al creierului la vârstnici.

Enzimele implicate în biosinteza catecolaminelor, de asemenea, scad cu vârsta, în timp ce monoaminoxidaza (MAO) prezintă o activitate mai

intensă. În felul acesta, concentraţia noradrenalinei în creierul mijlociu scade cu 40—50% după 70 de ani. Conţinutul în dopamină al căilor nigro-striate fiind într-o continuă scădere, după 60 de ani stă la baza tremurului parkinsonian. Acesta beneficiază parţial de tratamentul de substituţie cu L-DOPA şi inhibitori ai MAO.

Reflectivitatea medulară apare deprimată, iar timpul de reacţie se alungeşte cu aproximativ 30% la vârstnici.

Sensibilitatea senzitivo-senzorială prezintă, de asemenea, importante modificări. Sensibilitatea cutanată scade, ca urmare a degradării receptorilor încapsulaţi şi a discurilor Merkel. Pragul crescut al sensibilităţii dureroase este inversat la persoanele foarte vârstnice, din cauza degradării pielii şi a expunerii unui număr mai mare de fibre nervoase libere la stimulii nociceptivi.

Sensibilitatea proprioceptivă îşi pierde acurateţea datorită atât reducerii numărului de receptori din capsulele articulare, cât şi deteriorării fibrelor nervoase din cordoanele posterioare.

Diminuarea auzului şi văzului are o evoluţie liniară cu vârsta şi se datoreşte modificărilor survenite nu numai la nivelul segmentului receptor periferic, ci şi al căilor eferente şi proiecţiilor corticale ale analizorului senzorial respectiv.

În cazul auzului, membrana timpanică devine mai rigidă, ca urmare a creşterii rigidităţii lanţului de oscioare. Atât membrana bazilară, cât şi membrana Reissner sunt mai groase, datorită depozitării lipidice şi dezvoltării ţesutului conjunctiv. Alterări progresive au loc la nivelul organului Corti şi neuronilor căii auditive.

Scăderea sensibilităţii auditive la vârstnici este mai evidentă pentru frecvenţele înalte.

Vederea este afectată de senescenţă pe mai multe căi. Dispariţia grăsimii retroorbitare determină recesia globului ocular.

Pierderea de ţesut elastic al sprâncenelor şi pleoapei superioare predispune la ptoză şi ocluzie a câmpului vizual superior. Corneea devine mai sferică şi mai subţire, ca urmare a pierderii de endoteliu cornean. Camera anterioară devine mai mică, ca rezultat al îngroşării cristalinului, în timp ce diametrul pupilei este redus, diminuând cantitatea de lumină ajunsă la retină. La 60 de ani, lumina ce ajunge la retină reprezintă doar o treime din cea de la vârsta de 20 de ani.

Umoarea apoasă prezintă o pigmentaţie autofluorescentă de culoare gălbuie. Cea mai evidentă modificare a acuităţii vizuale la vârstnici este presbiopia, reprezentată de pierderea acomodării la vederea de aproape, ca urmare a reducerii flexibilităţii cristalinului şi creşterii diametrului său antero-posterior. Acomodarea se realizează mai lent, datorită scăderii forţei contractile a muşchilor ciliari. Corpul vitros îşi pierde hidratarea, favorizând formarea unor componente mucoide, observate sub formă de flocoane în câmpul vizual.

Densitatea receptorilor retinieni scade mai ales la nivelul foveei centrale, ducând la diminuarea acuităţii vizuale. Procesele fotochimice

ale vederii scad în intensitate odată cu vârsta, afectând adaptarea la întuneric şi lumină.

Aparatul vestibular prezintă adeseori semne de degenerare a maculei de la nivelul saculei şi utriculei. Datorită acestui fapt, persoanele vârstnice sunt mai rezistente decât tinerii adulţi la răul de mişcare.

Reacţiile somato-vegetative induse de proba rotatorie sunt mai lente şi mai slabe la vârstnici, ca urmare a reducerii eliberării mediatorilor chimici şi acţiunii lor specifice la nivelul organelor efectoare.

În general, senescenţa, reducând reactivitatea atât a teritoriilor receptoare, cât şi a centrilor, căilor şi organelor efectoare realizează stabilirea şi menţinerea echilibrelor homeostazice ale vârstnicului la un nivel mai scăzut decât al adultului tânăr, compatibil însă cu starea de sănătate, adeseori greu de diferenţiat de sfera patologicului. Diferenţa între senescenţa fiziologică şi cea patologică poate fi stabilită numai de către clinician, pe baza examenului clinic şi paraclinic, de explorare funcţională, instrumentală şi biochimică de specialitate.

Pentru a menţine starea de sănătate a vârstnicului în limitele senescenţei fiziologice, grevată de multiple deficite morfo-funcţionale posibile, este necesar să se ţină seama că activitatea fizică şi intelectuală apare benefică marilor funcţii ale organismului şi vitalităţii.

Viaţa activă adecvată vârstei exercită efecte sanogenetice atât pe plan biologic, cât şi din punct de vedere psihologic. Ea asigură normalitatea funcţiilor somato-vegetative, comportamentale şi ideative şi, totodată, pune la adăpost de fenomenele depresive provocate de sedentarism şi solitudine.

Întregind viaţa activă cu măsuri igieno-dietetice, pentru a se evita riscul hiperponderabilităţii sau îmbolnăvirii şi, la nevoie, cu proceduri kineziterapice corespunzătoare vârstei (mişcare în aer liber, gimnastică respiratorie, masaj local sau general etc.), se pot adăuga „ani vieţii şi viaţă anilor".

18. FIZIOLOGIA APARATULUI LOCOMOTOR

Rezultat al unei îndelungate filogeneze şi al unei ontogeneze nu mai puţin complicate, corpul omenesc şi-a dezvoltat un dispozitiv de postură şi mişcare adecvat activităţilor sale complexe prin interacţiunea sa continuă cu mediul înconjurător. Acesta a fost asimilat, în accepţiunea modernă, cu noţiunea unui adevărat aparat locomotor, dotat cu roluri statice şi kinetice, pe cât de multiple şi diverse, pe atât de importante.

18.1. MIŞCAREA, POSTURA ŞI DEZVOLTAREA FUNCŢIEI LOCOMOTORII

Înţeleasă în sensul deplasării ansamblului organismului sau al unor părţi din acesta în spaţiu, activitatea locomotorie ia formele cele mai diferite în cursul dezvoltării filogenetice. De la mişcarea de cicloză ameboidală, ciliară sau flagelară a organismelor monocelulare prevăzute cu dispozitive contractile nemusculare (pseudopode, membrane ondulante, cili şi flageli), motricitatea a câştigat treptat noi atribute în cadrul activităţii contractile a celulelor musculare înalt diferenţiate.

Dotate cu structuri contractile distincte (miofibrile), aceste celule au devenit capabile fie de o activitate autonomă (miocard, muşchi neted) modulată de sistemul vegetativ, fie de o activitate voluntară (muşchi striat scheletic) iniţiată şi adaptată celor mai variate cerinţe de către sistemul nervos somatic.

Perfecţionarea continuă a locomoţiei, în strânsă conexiune cu cea a sistemului nervos somatic şi vegetativ, a permis organismelor animale, în evoluţia lor filogenetică, să dispună de posibilităţi din ce în ce mai complexe de activitate motorie statică şi dinamică în lupta lor pentru satisfacerea în primul rând a instinctelor vitale de hrănire, apărare şi perpetuare.

Începând de la statica şi mişcarea reptiliană, caracteristică târâtoarelor, şi trecând prin „cvadrupedia“ animalelor patrupede şi „brahiţia“ primatelor, centrul de greutate a suferit o deplasare spre partea posterioară a corpului, ajungând ca la specia umană să fie localizat la nivelul trunchiului, în dreptul celei de-a doua vertebre lombare. Aceasta a oferit omului un tip net evoluat de postură şi locomoţie, denumit „bipedie“, care permite poziţia verticală şi folosirea în mod obişnuit a membrelor inferioare pentru statică şi mişcare.

Încă din viața uterină, ființa umană este dotată cu necesitatea reflexă a mișcării, care se face simțită chiar de la sfârșitul primei jumătăți a sarcinii.

Odată cu nașterea, copilul face o serie de mișcări dezordonate, care au la bază o simplă înlănțuire de reflexe dobândite filogenetic.

Începând de la prima lună și până la vârsta de 5 ani, funcția locomotorie parcurge o lungă și complicată cale de dezvoltare, care reflectă în bună parte evoluția filogenetică a posturii și locomoției la animale.

Legată de formarea unui ansamblu de deprinderi posturale și kinetice elementare, locomoția are, la rândul său, o influență hotărâtoare asupra dezvoltării vorbirii, gândirii și tuturor celorlalte activități nervoase superioare proprii ființei umane.

18.2. ELEMENTE DE MORFO-FIZIOLOGIE OSOASĂ

Participant activ la evoluția anatomică și la realizarea unei forme normale a corpului, aparatul locomotor dirijează întreaga activitate stato-dinamică de postură și mișcare a organismului în cele mai variate circumstanțe de solicitare.

El este alcătuit în principal din două sisteme bine distincte, unul cu rol de susținere și de mobilizare pasivă, reprezentat de sistemul de pârghii osteo-articulare, și altul care acționează activ asupra primului, format din ansamblul de mușchi cu nervii lor motori, cunoscut sub numele de sistem neuro-muscular.

Pentru o mai bună sistematizare în sens analitic și sintetic, se vor prezenta mai întâi cele două dispozitive (osteo-articular și neuro-muscular), cu caracteristicile lor morfo-funcționale esențiale, urmând ca în final să fie expuse succint unele date referitoare la mecanismele posturii și locomoției umane, cât și ale mijloacelor de reglare și adaptare pentru diversele activități motorii inițiate de organism prin aparatul său locomotor.

18.2.1. OSUL CA ȚESUT ȘI MATERIAL

Oasele sunt incluse, alături de ligamente, tendoane și cartilaje, în clasa țesuturilor conjunctive și reprezintă o importantă parte atât a suportului mecanic și de menținere a integrității structurale scheletice, cât și a celui de transmitere a forței de la elementele active (neuro-musculare) la cele pasive (osteo-articulare) ale aparatului locomotor.

Ca și celelalte componente conjunctive, din punct de vedere structural oasele sunt compuse din două compartimente majore: celule și matricea extracelulară. Celulele (condroblaste, condrocite, osteoblaste, osteocite și fibroblaști) ocupă 3% din volumul total osos și iau parte la sinteza și secreția componentelor organice; acestea sunt asamblate într-o rețea distinctă, organizată sub forma unei matrice extracelulare, în care componenta organică osteoidă este puternic mineralizată și vascularizată. Conținutul hidric reprezintă 8% din volumul total osos; 65% din greutatea uscată este reprezentat de minerale și 35% de matricea organică, în care derivații de colagen sunt majoritari (95%).

18.2.1.1. Componentele celulare

Exceptând osteoclastele, restul celulelor scheletului și musculaturii derivă din celulele mezenchimale nediferențiate de origine mezodermică. Acestea se diferențiază în cartilaj, țesut osos, țesut fibros și muscular sau anumite celule hematopoietice. Câteva precizări asupra caracteristicilor funcționale ale componentelor celulare se impun de la sine.

1) **Condroblastele** sunt condrocite imature izolate, neînconjurate încă de o matrice cartilaginoasă, care este secretată pe măsura maturizării și diferențierii în condrocite.

2) **Condrocitele** prezintă o bogată activitate sintetică (colagen II, fibre reticulare sau elastice, glicozaminoglican sulfat, condroitin sulfat, elastină etc.), generând cartilajul hialin, fibrocartilajul, cartilajul elastic și cel epifizar.

3) **Osteoblastele** alcătuiesc un strat continuu la suprafața de formare a osului nou, având funcțiile de sinteză și secreție a osteoidului. Acesta reprezintă matricea organică a osului (bogată în colagen, proteoglicani și alte proteine noncolagene), în care, după maturizare, își fac loc treptat procesele de mineralizare și remodelare osoasă.

Prin dispunerea osteoidului în straturi succesive, cu diverse orientări, se conferă osului o mare rezistență mecanică la torsiuni, întinderi și compresiuni, solicitări considerate ca factori esențiali ai restructurării scheletului în timpul creșterii prin remodelare osteolitică și osteosintetică.

4) **Osteocitele** sunt la origine osteoblaste înconjurate în totalitate de osteoidul mineralizat, între care există un spațiu amorf mineral osos — lichid interstițial bogat în ioni de calciu și potasiu. Suprafața mare de contact a acestui spațiu cu rețeaua capilară atestă rolul său important în homeostazia minerală.

Deși sunt plasate în profunzimea scheletului, osteocitele nu rămân izolate (asemeni condrocitelor), prezentând multiple joncțiuni intercelulare strânse. Prin lichidul extracelular care circulă în spațiile perivasculare ale canalelor Havers, în canalicule și lacune, osteocitele primesc nutrimente, oxigen și mesaje hormonale (parathormon; calcitonină; hormoni steroizi, glucocorticoizi, adenohipofizari), participând la remanierea osoasă și reglarea metabolismului mineral.

5) **Osteoclastele** provin din linia celulară limfoidă, din care fac parte și monocitele periferice și macrofagele tisulare. Precursorii osteoclastelor de origine extrascheletală migrează pe cale circulatorie de la nivelul splinei și ficatului în os, unde, după proliferare și diferențiere, fuzionează cu alte osteoclaste pentru a forma celule gigante.

Date substanțiale atestă intervenția osteoclastelor în procesul de resorbție osoasă, care este inițiat prin activarea lor de către hormonul

paratiroidian sau alte proteine de tipul factorului de activare osteoclastic.

Osteoclastele activate manifestă o intensă activitate microvilară, ducând, prin digestia enzimatică de suprafață și endocelulară lizozomală, la degradarea materialului osos și descărcarea în *pool*-ul metabolic general a ionilor și aminoacizilor eliberați. Încetarea activității osteoclastelor și dispariția lor este compensată de osteoblaste, care intervin în procesul de neoformare osoasă la nivelul cavităților lăsate de osteoclast.

6) **Fibroblaștii** sunt celule conjunctive fusiforme care populează țesutul conjunctiv dens și rarefiat, zonele externe ale periostului, ligamentele și tendoanele. Au un rol important în sinteza colagenului de tip I (în ligamente și tendoane) și a celui de tip III (în fibroblaștii perivasculari), simultan cu o sinteză marcată de proteoglicani.

Fibroblaștii manifestă o mare capacitate de creștere și regenerare, fiind implicați în cicatrizările fiziologice și patologice și răspunsurile inflamatorii reactive ca un important factor de autoapărare.

18.2.1.2. Matricea extracelulară

Este reprezentată prin componenta organică numită osteoid, sintetizat și secretat de osteoblaste, și care constituie suportul principal al componentei anorganice — „mineralul".

Osteoidul este compus majoritar din macromolecule (colagen tip I, proteoglicani, elastină, fibronectină etc.) și proteine non-colagenice (osteonectina, proteina morfogenetică osoasă, sialo- și fosfoproteine de tip osos și osteocalcina), acestea din urmă constituind componenta majoritară din oase, cartilaje și ligamente.

Colagenul este componentul major al matricei organice, reprezentând 30% din proteinele întregului organism, 6% din greutatea corporală, 90% din greutatea uscată a osteoidului și 70% din cea a tendoanelor. Moleculele de colagen sunt constituite din lanțuri alfa-polipeptidice (de 1 055 aminoacizi), bogate în glicină, prolină și hidroxiprolină și asamblate în triple alfa-superhelixuri de tropocolagen. Prezentând o mare diversitate de distribuție și proprietăți determinate genetic, moleculele de colagen osos sunt puternic mineralizate, în timp ce, la nivelul altor structuri, acestea rămân nemineralizate (tendon) și devin chiar transparente (cornee).

Proteoglicanii sunt macromoleculele mucoproteice constituite din 5% proteine și 95% glicozaminoglicani, reprezentând 1% din greutatea uscată a osului, tendoanelor și ligamentelor și 10% din cea a cartilajului articular (concentrație maximă în discul intercalar).

Prin umflare hidrică, proteoglicanii ocupă o mare parte din spațiul extracelular, transformând matricea organică într-un gel puternic structurat, ceea ce conferă elasticitatea și vâsco-elasticitatea structurilor cartilaginoase. Pe de altă parte, agregatele de proteoglicani inhibă calcifierea cartilajelor.

Glicozaminoglicanii (GAG), cunoscuți anterior ca mucopolizaharide, sunt formați din lanțuri liniare polizaharidice, structurate din unități dizaharidice succesive cu grupări sulfatate sau carboxilice. Un număr de șase componenți este considerat ca fiind foarte important: acid hialuronic, condroitin 4- și controitin 6-sulfat, dermatan sulfat, heparan sulfat și keratan sulfat.

- Acidul hialuronic reprezintă coloana vertebrală a agregatelor de proteoglicani, fiind constituentul major al sinovialei, umorii apoase și, în parte, al cartilajului și pielii. Un important rol îl are și în embriogeneză sau regenerarea tisulară, determinând umflarea matricei, migrarea celulară și fixarea matriceală a calciului.
- Condroitin sulfații sunt, la rândul lor, constituenți majori ai GAG, cu precădere în țesutul embrionar și cartilaj, dar și în piele și os. Calcificarea encondrală este însoțită de o reducere a concentrației de condroitin sulfat la nivelul trabeculelor cartilaginoase longitudinale.

Mineralul osos reprezintă componenta anorganică (minerală) a matricei extracelulare, având numeroase caracteristici chimice similare mineralului geologic, numit hidroxiapatită.

Compoziția mineralului osos reprezintă două treimi din materialul osos și este predominată de sărurile de calciu, în special sub formă de fosfat de calciu (51,04%). În raport cu cantitatea totală din organism, mineralul osos include 99% calciu, 85% fosfor, 66% magneziu și 60% sodiu. Proporțiile se modifică cu vârsta, astfel încât, dacă inițial cristalele osului nou includ hidrogen fosfat dehidrat de calciu, la maturare grupele fosfat acide dispar și crește conținutul în calciu.

- Sărurile de calciu (în special fosfat de calciu) participă la mineralizarea osteoidului prin includerea lor încă din faza inițială în rețeaua cristalelor de mineral.
- Ionii de magneziu, stronțiu și plumb sunt ușor încorporați în ochiurile rețelei cristaline, mai ales la copii. Fluorurile scad solubilitatea cristalelor și au un efect benefic, mai ales în tratamentul osteoporozei și al cariei dentare.

Mineralizarea osului reprezintă un proces general de depozitare ionică în țesuturile biologice, în general, și în cel osos, în particular, termenul fiind asimilat uzual cu cel de calcifiere (calcificare), în sensul acumulării de mineral în substratul biologic. Acest proces ia parte la realizarea osteogenezei, respectiv formarea țesutului osos, care implică diferențierea celulelor osoase din precursorii mezenchimului, formarea osteoidului ca substrat biologic pentru mineralizarea matricei organice, urmată de remodelare, ca etapă importantă pentru formarea și definitivarea osului ca structură stabilă și labilă.

Mineralizarea și formarea osului se desfășoară în patru etape principale: (1) modificarea matricei; (2) nuclearizarea cristalului; (3) creșterea cristalului; (4) remodelarea.

1. *Modificarea matricei* se produce atât în cartilajul de creștere care se mineralizează, cât și în osteoid, deși există diferențe între celule, colagen și proteinele matriceale. Parțial, procesul pare să fie sub controlul condrocitelor și osteoblastelor, care sunt implicate în producerea unor structuri osteo-membranare, extracelulare, denumite „vezicule matri-

ceale". Acestea servesc ca locus inițial de mineralizare în cartilajul de creștere și alte țesuturi prin conținutul lor în fosfatază alcalină și pirofosfatază, care duc la scăderea fosfoproteinelor și pirofosfaților și cresc concentrația locală de fosfați și a calciului de origine mitocondrială.

2. *Nuclearizarea cristalului* este etapa care decurge cu apariția primelor cristale minuscule de mineral, detectate atât în interiorul veziculelor matriceale, cât și în zonele excavate ale fibrelor de colagen.

3. *Creșterea (proliferarea) cristalului* evoluează rapid și este orientată prin prezența fibrelor de colagen.

4. *Remodelarea* urmează imediat proliferării cristalului prin resorbția osteoclastică, cu creșterea activității fosfatazei acide, urmată secvențial de osteoformare osteoblastică prin înlocuirea țesutului osos distrus cu altul nou la nivelul suprafeței periostale, în corticală și osul lizat. Reparația osoasă regenerativă completă post-fractură sau după alte procese distructive este asigurată de formarea și restructurarea unei arhitecturi normale prin remodelare.

Rolul funcțional al matricei extracelulare. Ca material, osul este un amestec de compuși organici (1/3), reprezentați în special de oseină, și compuși anorganici (2/3), reprezentați de mineralul osos, ai cărui constituenți majoritari sunt sărurile de calciu.

Această compoziție conferă osului o rezistență la compresie similară unui beton armat (cu fibrele de colagen în rolul barelor de metal și matricea minerală ca ciment). În acest sens, osul este dur, dar ușor; necesită o forță de încovoiere similară stejarului și, respectiv, de tensionare, ca cea a fierului turnat.

Predominanța în scheletul copiilor a materiei organice, recte a oseinei, conferă elasticitate oaselor, explicând raritatea fracturilor la tinerețe. Creșterea proporției de mineral spre bătrânețe se însoțește de creșterea fragilității, ceea ce explică fracturarea frecventă a oaselor la vârstnici.

18.2.1.3. Bazele morfo-fiziologice ale formării, creșterii și dezvoltării sistemului osos

Formarea oaselor. Este un proces complex de formare a materialului osteogen prin două variante esențiale: intramembranară și endocondrală (cu alternativa pericondrală sau periostică).

a) *Osteogeneza intramembranară* implică osteoblastele diferențiate direct din mezenchim, care secretă matricea osteoidă utilizată ca substrat pentru mineralizare. Acest tip de osteosinteză stă la baza formării oaselor craniului și masivului facial, parțial a claviculei și mandibulei, cât și a întregului țesut periostic.

b) *Osteogeneza endocondrală* asigură formarea restului scheletului din țesut cartilaginos. Procesul are loc pe modelul cartilaginos, trecând prin stadii succesive spre maturare. Inițial se produce o hipertrofie a condrocitelor din zona centrală a diafizei, urmată de invazia în teritoriu a vaselor nutritive, apariția centrilor primari de osificare și, în final, formarea centrilor secundari de osificare epifizară.

Creșterea osoasă este însoțită de mărirea masei și grosimii oaselor prin depunere periostică în cadrul procesului de osificare intramembranară, în timp ce canalul medular se extinde prin resorbție endostală, iar oasele se alungesc prin osificare endocondrală.

Discul cartilajului de creștere dintre diafiză și epifiză, ca parte integrală a plăcii de creștere, este sediul osificării endocondrale. Prezintă zone distincte de osteogeneză la nivelul suprafețelor epifizare și diafizare, unde procesul de osteoformare este mai rapid.

Factorii de control ai creșterii, modelării și maturării osoase. Procesele fundamentale de creștere și maturare osoasă sunt sub controlul permanent a numeroși factori modulatori, la care se adaugă zestrea genetică — evoluția ontogenetică și neonatală, factorii nutriționali-metabolici, biochimici, farmacologici, circulatori, de vârstă și, în mod particular, cei biomecanici din solicitările fizice.

Factorii modulatori ai creșterii osoase sunt modulatori organici ex-nutriționali ai modelării și remodelării din timpul creșterii osoase, prin facilitarea fie a resorbției, fie a osteoformării:

— factorii stimulatori ai *osteolizei* sunt de natură hormonală: parathormon, glucocorticoizi sau o serie de factori locali în care se includ — factori de creștere de tip epidermal (EGF), fibroblastic (FGF), transformator (TGF), factorul de activare a osteoclastelor, prostaglandine de tip E;

— factorii stimulatori ai *osteosintezei* au trei surse:

• umorală: insulina, STH, somatomedina-C [IGF-I *(insulin-like growth factor)*], hormonii tiroidieni;

• osoasă: proteina (factorul) morfogenetică osoasă (BMP), factorul de creștere scheletic (SGF), factori de creștere derivați din os (BDGF);

• tumorală (factorul carcinomului prostatic, factorul carcinomului de sân).

Mecanismele modulatoare:

— Hormonul de creștere (STH) acționează indirect, prin somatomedina-C, care mărește sinteza de ADN și colagen și, în același timp, stimulează oxidarea glucozei, transportul de oxigen și sinteza proteinelor.

(STH) hipofizar stimulează predominant osteoformarea, cu creșterea osului în lungime și grosime. Deficitul la copil întârzie creșterea (nanism hipofizar), iar excesul (adenom eozinofil hipofizar) antrenează prepubertar gigantismul, iar postpubertar acromegalia. În ultimul caz, creșterea în grosime a osului se realizează prin stimulare osteoblastică subperiostică.

— Hormonul tiroidian este indispensabil creșterii: deficitul său la copil perturbă creșterea și maturația scheletului, prin întârzierea osificării endocondrale și a cartilajelor de creștere epifizare, frânând mai ales apariția centrilor secundari ai osificării (disgenezia epifizară, din mixedemul infantil).

— Hormonul paratiroidian stimulează resorbția osoasă prin activarea osteoclastelor și inhibarea osteoblastelor.

Atât tiroxina, cât și parathormonul, prin creșterea resorbției osteoclastice și periostale, simultan cu scăderea absorbției intestinale a calciului și intensificarea calciuriei, ocupă un loc important în controlul mineralizării și morfogenezei osoase.

— Insulina operează prin numeroase enzime biosintetice, crescând direct sinteza de colagen în osteoblaste. Calcitonina favorizează osteoformarea prin inhibarea resorbției osoase.

De menționat că hormonul de creștere, hormonul paratiroidian (PTH), insulina și vitamina D influențează deopotrivă creșterea și metabolismul osos la nivel molecular prin stimularea sintezei de colagen, osteocalcină și alte fosfoproteine. La nivel celular, acești hormoni afectează procesele de depozitare și degradare matriceală, iar la nivel tisular interferează raportul de cuplare resorbție (osteoliză)—formare (osteosinteză).

— Cortizonul și glucocorticoterapia prelungită, tiroxina și PTH favorizează resorbția osteolitică. Cortizonul reduce osteoformarea prin inhibarea sintezei de colagen, diminuarea absorbției calciului cu creșterea tranzitorie a calciuriei. Excesul de glucocorticoizi, prin inhibarea osteoformării, reduce masa osoasă (osteoporoza indusă de cortizol) în paralel cu efectele hipocalcemice sus-menționate și întârzierea creșterii (boala Cushing, hipercorticism terapeutic etc.).

— Hormonii sexuali (estrogeni, androgeni, anabolizante de sinteză) favorizează cu precădere osteoformarea.

- Androgenii stimulează maturația scheletului și creșterea, probabil prin favorizarea anabolismului proteic, sugerând implicarea lor în puseul de creștere postpubertar. Hiperandrogenismul, prin sudarea prematură a cartilajelor de creștere, ar explica statura redusă a subiecților.
- Estrogenii prezintă efecte mai reduse, dar dozele mari accelerează maturarea scheletului.

Factori nutriționali — metabolici: aportul nutritiv normal de protide, calciu și fosfor, alături de vitaminele C și D ar favoriza osteoformarea și creșterea osoasă, dat fiind rolul lor în organizarea colagenică a matricei extracelulare (vitamina C) și în mineralizare (vitamina D).

Insuficiența sărurilor fosfo-calcice și a vitaminei D în timpul creșterii, cu un nivel scăzut al fosfatului extracelular, favorizează resorbția osoasă, inhibarea creșterii, reducerea rezistenței mecanice osoase, cu apariția deformărilor osoase de tip rahitic (curbări, torsionări etc.). Hipocalcemia alimentară și avitaminoza C sunt însoțite de osteoporoză, iar hipofosfatemia prin avitaminoză D împiedică mineralizarea osteoidului, ducând la osteomalacie și rahitism. Majoritatea dezechilibrelor metabolice grave și a celor atașate unor boli cronice încetinesc dezvoltarea scheletului.

Factori circulatori: tulburările vasomotorii, în special cele de natură simpatică, determină apariția unei osteoporoze algice posttraumatice. Influența factorilor circulatori este mai complexă decât formula „hiperemia determină demineralizare, iar staza o hiperformare osoasă".

Factori genetici: influența lor este corelată cu definitivarea în condiții normale a formelor spre sfârșitul maturării osoase și apariția în condiții anormale a unor osteopatii „genotipice".

Vârsta: osul suferă modificări structural-funcționale pe tot parcursul vieții. Copilăria este marcată prin predominanța compușilor organici de tipul oseinei, care asigură elasticitatea oaselor în raport cu proporția crescută a mineralului, iar bătrânețea, printr-o creștere a mineralului, având drept urmare o creștere a fragilității și, în consecință, a frecvenței fracturilor.

În țesutul osos spongios osteoformarea diminuează odată cu vârsta adultă, iar resorbția osoasă rămâne stabilă și antrenează o osteoporoză lentă, progresivă.

Factori biomecanici de solicitare fizică: ortostatismul și locomoția determină la nivelul osului o stare de tensiune și eforturi unitare prin acțiunea unor factori mecanici reprezentați de greutate, tonus, contracție, tracțiune, torsiune, compresie etc. Aceștia acționează asupra arhitecturii osului conform cerințelor de statică și locomoție.

Mișcarea, presiunile, tracțiunile pe direcții paralele la liniile de forță ale structurilor osoase sunt factori mecanici necesari pentru viabilitatea osului în sensul stimulării activității osteoblastice. Imobilitatea și neutralizarea mișcării favorizează procesele de osteoliză și determină osteoporoza.

Țesutul osos are tot atâta nevoie de exercițiu ca și țesutul muscular. Consolidarea unei fracturi, cel puțin în prima fază, impune însă o strictă imobilizare.

Imobilizarea completă și prelungită a unui segment de membru (din poliomielită sau TBC osteo-articular) poate încetini creșterea în lungime a unui os, grăbind dispariția cartilajelor sale de conjugare.

Imobilizările prelungite (la pat), starea de imponderabilitate (zboruri spațiale) care evoluează cu un bilanț negativ al calciului, demineralizarea, rarefacțiile osoase și apariția de calculi renali pun problema intervenției factorilor mecanici (gravitație, tracțiune musculară) în reglarea echilibrului calcic în os.

Există presiuni favorabile formării osului (presiuni funcționale), evaluate între 8 și 15 kg/cm^2. Exercitarea unei astfel de presiuni determină orientarea sistemelor haversiene după traiectul tensiunii principale, în timp ce fibrele de colagen oferă o mare rezistență prin orientarea lor.

În regenerarea și structurarea țesutului osos și a osului-organ, alături de factorii mecanici un rol aparte l-ar juca și factorii de electrogeneză osoasă ca „inductori de ghidaj" al proceselor de mineralizare.

Bioelectricitatea osoasă. Atât remodelarea, cât și procesele reparative scheletice sunt însoțite de importante modificări ale potențialelor electrice zonale generate de proprietățile piezoelectrice ale osului.

Activitatea electrică osoasă include, pe de o parte, *potențiale generate de întindere* (de natură piezoelectrică) și, pe de altă parte, *biopotențiale membranare*.

— Potențiale generate de întindere apar în timpul deformării prin mobilizarea sarcinilor electrice fixate pe moleculele de colagen în matricea mineralizată. Zona de compresie devine electronegativă în raport cu cea tensionată, argumentând caracterul de sursa piezoelectrică a osului.

— Biopotențiale membranare: sunt produse de electrogeneza celulelor osoase.

18.2.2. OSUL CA ORGAN FUNCȚIONAL

Ca organ, osul este format dintr-o varietate de țesuturi, dintre care cel osos este majoritar, la acesta alăturându-se variante de țesut conjunctiv (cartilaginos, fibros etc.), țesut adipos, medular și vascular. Prin structurarea și individualizarea morfo-funcțională a acestora, osul devine un organ cu atribuții și funcții distincte în cadrul sistemului osteo-articular, în special, și al aparatului locomotor, în general.

18.2.2.1. Caracteristici structural-funcționale

a) **Țesutul osos.** Osul, ca amestec a două variante de țesut osos (cortical și spongios) cu implicații funcționale diferite, prezintă o organizare arhitecturală strict legată de aranjamentele interne ale acestora.

Țesutul cortical (lamelar) este de tip haversian, având ca unitate funcțională osteonul sau „sistemul lamelar haversian", cu un diametru de aproximativ 150 µm. Acesta este format dintr-o succesiune de lamele concentrice, situate în jurul unui canal central (haversian), dispus paralel cu axul osului și care conține arteriole, venule și nervi. Comunicarea osteonului la cavitatea medulară se face printr-un sistem de canale transverse (Volkmann).

La nivelul sistemului lamelar haversian sunt localizate osteocitele, interconectate prin canalicule care permit vehicularea nutrimentelor și hormonilor spre canalul central haversian, pentru schimburi metabolice și ionice.

Osteoanele variază în timp și spațiu în ceea ce privește gradul de mineralizare, cele mai vechi și canalul central conținând predominant săruri minerale, în raport cu cele tinere sau zonele periferice. La periferie, osteoanele sunt delimitate de o linie de ciment intercelular cu conținut mare în GAG și proteine non-colagenice.

În cadrul proceselor de osteoformare apar succesiv osteoanele primare la nivelul barelor cartilaginoase calcificate sau în osul excavat, cu înlocuirea lor de către osteoanele secundare în procesele de remodelare de la nivelul tunelelor de resorbție (vezi „conurile de tăiere").

Sistemele lamelare non-haversiene sunt organizate la nivelul trabeculelor diafizei, canalului medular și al zonei dintre osteoane, incluzând suprafețele internă și externă ale osului delimitate de lamele circumferențiale.

Distribuția țesutului osos compact și a celui spongios lamelar în arhitectura amintită depinde de implicațiile funcționale ale osului.

Țesutul compact este prezent în oasele implicate în realizarea funcției de susținere (plante, bazin) sau de mișcare (pârghii osoase diafizare).

Țesutul spongios asigură o rezistență crescută la un minim de material distribuit trabecular conform direcțiilor de solicitare, presiune și/sau tracțiune și, în acest fel, susținerea și protecția unor organe.

La nivelul osului lung există o arhitectură care formează trei suprafețe distincte (periostică, haversiană și endostală), delimitate de două membrane: periostul la exterior și endostul la partea internă.

Endostul delimitează spre canalul medular conținutul măduvei osoase, fiind căptușit de un bogat pat vascular, de celule endoteliale, capilare și fibre reticulare.

Suprafața haversiană, alcătuită din pereți lacunari și canaliculari mărginiți de osteocite, participă alături de suprafața endostală la homeostazia mineralului osos.

Un rol important în schimburile ionice îl joacă și sistemul de membrane (periost, endost), care, prin gradientele electrolitice create, menține o distribuție diferită a electroliților și proteinelor în compartimentul structurilor osoase, cel interstițial și cel plasmatic vascular.

b) **Măduva osoasă.** Cavitățile osoase conțin țesutul hematopoietic reprezentat de măduva roșie. Aceasta participă atât la generarea elementelor figurate sanguine, cât și la procesele de nutriție, formare și creștere a oaselor prin conținutul mare în osteoblaste, osteoclaste, vase sanguine și nervi.

Asemeni osului în ansamblu, ca organ modificabil cu vârsta, măduva roșie suferă variații cantitative și calitative începând de la naștere și copilărie (unde ocupă locul major), cu transformarea ei în măduvă galbenă în timpul creșterii (localizată în oasele lungi) și, în final, în măduvă cenușie la vârstnici, unde, în paralel, se produce și transformarea oaselor în structuri rigide și casante.

c) **Rețeaua vasculară osoasă.** Osul este un organ bogat vascularizat (aproximativ 10% din debitul cardiac). Sursele sanguine variază în raport cu forma și mărimea osului, dar pentru un os lung luat ca model irigația sanguină provine din patru sisteme distincte: (1) artera nutritivă; (2) artera metafizară; (3) artera epifizară; (4) arterele periostice (atrofiate la adult).

În condiții normale, fluxul arterial prin osul cortical este centrifug (endosto-periostic) și invers pentru cel venos. Sistemul circulator periostal în special constituie o rezervă cu un debit minim în condiții normale, care crește după fracturi sau distrucții medulare.

Sistemul venos medular prezintă o capacitate de 6—8 ori mai mare decât cel arterial și joacă rol de „poartă de intrare" a tinerelor celule sanguine generate în sistemul hematopoietic medular.

d) **Rețeaua nervoasă somato-vegetativă.** Considerat ca un veritabil organ funcțional, sistemul osos scheletic primește o importantă rețea de fibre nervoase, senzitive și vegetative, care pătrunde în os împreună cu rețeaua vasculară. Țesuturile periarticulare și periostul sunt prevăzute cu o inervație senzitivă bine reprezentată, ceea ce explică sindroamele algice din anumite afecțiuni ale aparatului locomotor (reumatoide, traumatice, neoplazice etc.)

18.2.3. FUNCȚIILE SISTEMULUI OSOS

Osul ca organ izolat sau în ansamblul sistemului scheletic îndeplinește o serie de funcții, din care o mare parte cu semnificație biomecanică, iar altele au o semnificație biologică propriu-zisă.

Funcțiile mecanice. Privesc rolul de susținere, rezistență statică și dinamică a pârghiilor osoase în realizarea posturii și mișcării ca parte pasivă a aparatului locomotor.

a) *Funcțiile de susținere și protecție* sunt asigurate prin proprietățile de rezistență și elasticitate ale structurilor osoase care servesc ca:

— suport pentru cap, trunchi și extremități;
— punct de inserție a tendoanelor musculare și ligamentelor;
— adăpost pentru organele interne (toracice și pelvine), creier, măduva spinării și organele de simț.

b) *Funcțiile de postură și locomoție* sunt posibile datorită asamblării sub formă de pârghii a oaselor lungi și scurte. Acestea sunt conectate prin articulații mobile, fiind puse în mișcare de către dispozitivul motric neuro-muscular generator de forță, lucru mecanic și mișcare, ca bază a întregului comportament motor, creșterii, maturării și perfecționării locomoției umane.

Funcții biologice. Sunt relevate prin locul ocupat de sistemul osos în ansamblul morfogenezei, evoluției filo- și ontogenetice a organismului în general și a aparatului locomotor în special.

a) Definitivarea și menținerea formei corpului uman se realizează prin programarea genetică a osteoformării și adaptarea metabolismului pentru sintezele componentelor osteo-articulare.

b) Participarea la metabolismul mineral se face prin rolul de depozit mineral și zonă de schimb ionic, restructurarea organo-minerală și asigurarea homeostaziei fosfo-calcice.

c) Participarea în hematopoieză și apărarea organismului sunt posibile prin conținutul în măduvă roșie generatoare de elemente figurate sanguine și particularitățile microrețelelor vasculare de la nivelul structurilor osoase.

18.3. ELEMENTE DE MORFO-FIZIOLOGIE ARTICULARĂ

Asamblarea pieselor osoase ale scheletului pentru a forma dispozitivul pasiv al aparatului locomotor este realizată prin intermediul unor formațiuni anatomo-funcționale denumite articulații.

În acest cadru, articulația se prezintă ca un organ de unire a două sau mai multe piese osoase, mobilitatea și funcționalitatea lor fiind strâns legate de geometria și organizarea structurală a componentelor anatomice.

Articulațiile sunt clasificate în trei tipuri: (1) fibroase; (2) cartilaginoase; (3) sinoviale.

1) *Articulațiile fibroase* sunt din punct de vedere structural „sinartroze", care permit o mișcare minimă (suturi craniene, articulația tibio-peronieră distală).

2) *Articulațiile cartilaginoase* sunt „amfiartroze", cu mobilitate moderată (simfiza pubiană, articulațiile intravertebrale).

3) *Articulațiile sinoviale* sunt grupate sub numele de „diartroze" și prezintă o mare mobilitate (articulațiile centurilor, radio-carpiene, interfalangiene).

În articulațiile sinoviale, extremitățile osoase sunt acoperite de cartilaj articular și scăldate de lichidul sinovial, care conferă o fricțiune redusă și o rezistență crescută la forțele (compresie, tracțiune) generate de gravitație sau activitatea musculară.

Întreaga articulație este învelită de o capsulă articulară străbătută de vase și nervi și acoperită de o membrană sinovială.

În cadrul celor trei categorii de articulații este plasată totalitatea sistemului de interconectare osoasă, care prezintă particularități structural-funcționale adaptate locului și rolului în postura și locomoția umană.

După numărul de piese articulare, articulațiile pot fi: (1) simple (interfalangiană); (2) compuse (articulația cotului); (3) complexe (articulația rotuliană); (4) combinate (articulația temporo-mandibulară).

După formă și gradul de libertate, ele se clasifică în:

1) *articulații uniaxiale* (plane sau cilindroide), unde mișcarea se execută într-un singur plan (apofizele articulare cervicale) sau asemănător balamalelor (articulația cotului), aceasta putând fi de flexie, extensie, rotație medială sau laterală (fig. 452);

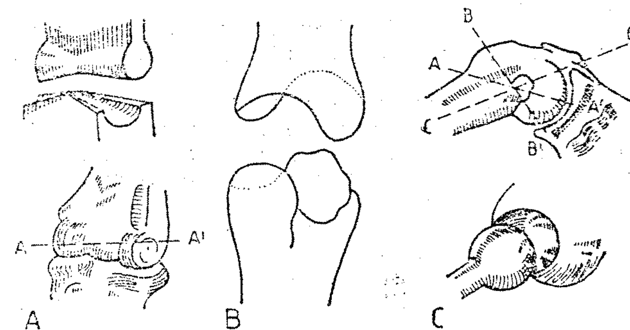


Fig. 452. Tipuri de articulații. *A:* Articulații uniaxiale. *B:* Articulații biaxiale. *C:* Articulații pluriaxiale.

2) *articulații biaxiale* (elipsoide și selare), care au libertatea mișcărilor în două sensuri (flexie-extensie și lateralitate), mișcarea de rotație nefiind posibilă (articulația radio-carpiană sau carpo-metacarpiană);

3) *articulații pluriaxiale* (articulații sferoidale sau anartroze), numite și total libere, și la care orice mișcare este permisă, adică flexie, extensie, mișcări de lateralitate, adducție și abducție, rotație și circumducție. Exemplele clasice sunt date de articulațiile scapulo-humerală și coxo-femurală).

18.3.1. CARACTERISTICI MORFO-FUNCȚIONALE GENERALE

18.3.1.1. Componente articulare

O articulație de tip *diartroză* prezintă toate elementele unei articulații clasice (extremități osoase, cartilaje articulare, capsulă articulară), fiecare dintre ele având o structură și un rol funcțional particulare.

Extremitățile osteo-articulare. Sunt formate din țesut osos spongios, cu travee orientate în direcția liniilor de forță și separate de cartilajele articulare printr-o lamă osoasă subcondrală.

Nivelul de inserție al mușchilor periarticulari joacă un rol preponderent în modelarea extremităților, arhitectura trabeculelor de la nivelul acestora ilustrând în mod evident legătura dintre structură și funcție. Buna funcționare a articulațiilor este legată de adaptarea perfectă a suprafețelor osteo-articulare prin care liniile de forță se transmit, păstrând aceeași direcție, de la o suprafață la alta.

Cartilajul articular. Este reprezentat de o formațiune cartilaginoasă hialină, puternic hidratată (70—80% apă), netedă, lucioasă, umedă și ușor albăstruie. Este considerat filogenetic ca cea mai veche structură a organismului care și-a păstrat individualitatea histo-morfologică.

P a r t i c u l a r i t ă ț i l e   s t r u c t u r a l - f u n c ț i o n a l e. Cartilajul articular (lipsit de pericondru) are o structură neomogenă, care variază morfologic, ca mărime și orientare intramatriceală a controcitelor și fibrelor de colagen.

Dinspre cartilaj spre osul subcondral se diferențiază patru zone: (*1*) zona tangențială, (*2*) zona de tranziție, (*3*) zona radială și (*4*) zona calcificată.

Variația compoziției matriceale și fibrilare stă la baza proprietăților fizice ale cartilajului articular de tip hialin: *rezistență* la forțele de tensiune (distensie) și *forfecare* (prin conținutul în fibrele de colagen tip II), *compresibilitate* și *elasticitate* (conferite de prezența proteoglicanilor și a altor glicoproteine).

Prin rețeaua tridimensională în care micile ochiuri conțin molecule mari de condromucoproteină (secretată de condrocite), cartilajul articular este în același timp rezistent și elastic, jucând rolul unui excelent amortizor de presiune. Condromucoproteina cartilajului formează împreună cu acidul hialuronic al lichidului sinovial un lubrifiant extrem de eficace, ceea ce permite cartilajelor articulare să devină un sistem mecanic cu coeficient de frecare foarte redus.

Îmbătrânirea condrocitelor și, în consecință, scăderea sintezei de condroitin 6-sulfat, în paralel cu creșterea progresivă a condroitin 4-sulfatului și keratan sulfatului determină reducerea hidratării și o creștere evidentă a rigidității.

C a r a c t e r i s t i c i   n u t r i ț i o n a l - m e t a b o l i c e. Lipsa vascularizației (sanguine și limfatice) și a inervației imprimă cartilajului articular particularități nutrițional-metabolice care cer anumite precizări.

Absența vaselor sanguine este compensată de prezența lichidului sinovial, care asigură nutriția condrocitelor și o continuă epurare metabolică.

Circulația și repartiția substanțelor nutritive în cartilaj sunt asigurate prin mișcări continue ale apei în structura acestuia. Mișcarea și mobilizarea articulară sunt necesare cartilajului, favorizând mecanismul de imbibiție care stă la baza nutriției sale.

Pe de altă parte, compresiunea intermitentă a cartilajului acționează ca o pompă care favorizează mișcarea componentelor lichidului sinovial în și dinspre acesta. Astfel, o mare parte a cartilajului se hrănește prin imbibiție pe seama elementelor nutritive conținute în lichidul sinovial, în care trec și produșii săi de catabolism.

Pe fondul unei activități metabolice reduse, la nivelul cartilajului articular are loc, totuși, un permanent proces de remodelare internă, existând un *turnover* crescut al unor proteoglicani și glicoproteine (cu un timp de înjumătățire de 5—8 zile), care crește până la câțiva ani în cazul fibrelor de colagen.

Lipsa vascularizației îi limitează capacitatea de cicatrizare sau regenerare, dar, deși este un țesut braditrof cu un metabolism foarte scăzut, cartilajul articular rezistă totuși la diverși factori agresivi mult mai bine ca țesutul osos.

P r o p r i e t ă ț i   m e c a n i c e. Având ca dominantă elementul hialin, cartilajul articular răspunde pe deplin implicațiilor sale biomecanice, prin câteva caracteristici esențiale: (1) specializarea sa structurală pentru mișcări la frecare joasă; (2) distribuție uniformă la încărcare și transmisie; (3) amortizarea controlată a șocurilor mecanice.

Aceste caracteristici sunt asigurate prin proprietăți biomecanice, cum ar fi: compresibilitatea, elasticitatea și porozitatea, care au numeroase implicații funcționale în nutriția, metabolismul, statica și dinamica articulară.

Compresibilitatea permite cartilajului să joace rolul de amortizor pentru țesutul osos subiacent care s-ar eroda prin frecare. Cartilajul rezistă la presiuni foarte mari (350 kg/cm^2) și, până la o anumită limită, deformarea este reversibilă, după care se ajunge la alterări ireversibile. Presiunile exercitate cu intermitență și nu continuu favorizează nutriția cartilajului.

Elasticitatea asigură posibilitatea cartilajului de a se aplatiza sub efectul unei sarcini și de a-și regăsi rapid grosimea normală după ce sarcina a fost îndepărtată.

Acest joc are loc din aproape în aproape, în timpul mobilizării suprafețelor articulare și, asemenea unei „pompe peristaltice", se realizează o adevărată circulație a apei între cartilaje și cavitatea articulară, permițând schimburile nutriționale.

Deshidratarea atrage după sine o micșorare a elasticității cartilajului, reprezentând una din cauzele artrozelor senile. Leziunile traumatice sau patologice pot explica unele consecințe ale simptomatologiei articulare și prognosticul lor defavorabil în cazul unor recuperări nejudicios aplicate.

Porozitatea: structura de „burete" permite cartilajului articular îmbibarea cu lichid sinovial. Existența unor contacte directe la nivelul porozităților și spațiilor medulare ale spongioasei explică prezența unei continuități hidrice, asimilată unui mediu de circulație, schimb și amortizare.

Elementele anexe. Sunt reprezentate de anumite formațiuni anatomice: burelet fibro-cartilaginos, discuri sau meniscuri. Inserându-se pe marginea cavităților și a capsulei articulare, acestea favorizează o mai bună articulare a extremităților osoase și, în consecință, o funcționare normală a sistemului osteo-articular.

Capsula articulară. Este formată din țesut conjunctiv fibros rezistent și puțin elastic, întărită de ligamente capsulare și redusă pe alocuri până la completa dispariție. Prin aceste hiatusuri membrana sinovială se extinde în funduri de sac, care permit o mai bună alunecare a tendoanelor și mușchilor peste articulații și, în același timp, funcționează ca rezervor pentru lichidul acumulat în repaus.

Capsula articulară, ligamentele și tendoanele inserate în zona extraarticulară, denumită „entezis", realizează o contenție solidă și, în același timp, suplă a articulațiilor, permițând mobilizarea lor optimă în timpul efectuării unei game variate de mișcări.

La menținerea contactului între suprafețele articulare, cu rol de contenție sau de limitare a mișcărilor maximale, alături de ansamblul capsular și formațiunile ligamentare participă și o serie de mușchi periarticulari, care funcționează ca ligamente active, tonice; aceștia permit nu numai menținerea în contact a extremităților articulare, dar conferă și o amplă mobilitate articulară atât timp cât se menține integritatea dispozitivului neuro-muscular.

Sinoviala. Partea internă a capsulei articulare, considerată încă de unii autori ca o membrană (impropriu în sens anatomic), este constituită din țesut conjunctiv histiocitar, a cărui stromă prezintă fibre colagene orientate în sensul tracțiunilor mecanice.

Sinoviala este formată histologic din două straturi: intima și subintima.

Intima este un strat compact de celule care delimitează sinoviala și sunt dispuse pe 1—4 rânduri. Celulele sunt incluse într-o matrice cu fibre de colagen și sunt ancorate la subintimă prin fibronectină.

Subintima este un strat de țesut conjunctiv puternic vascularizat. Funcție de predominanța uneia dintre componentele tisulare, subintima poate fi fibroasă, grăsoasă sau areolară. Conține vase sanguine și limfatice, capilare fenestrate și filete nervoase.

Straturile celulare, nefiind mărginite de o membrană bazală, oferă cavității articulare aspectul unui gigant spațiu intercelular, de unde și particularitățile funcționale ale sinovialei.

Funcțiile sinovialei sunt multiple:

a) este organul sensibil al articulației, prin terminațiile sale proprioceptive și dureroase;

b) are un rol de apărare și protecție, fiind o membrană de înveliș și macrofagică, capabilă de a debarasa cavitatea articulară de acumulări lichidiene;

c) este implicată în procesele de permeabilitate, cu rol de membrană de filtrare, prin care trec în lichidul sinovial substanțele dizolvate din sânge (proteine plasmatice).

Permeabilitatea mare în ambele sensuri asigură evacuarea substanțelor pătrunse în lichidul sinovial și trecerea rapidă din sânge a substanțelor medicamentoase antiinflamatoare. Mobilizarea articulației mărește viteza de resorbție pentru toate tipurile de substanțe (particule solide, electroliți și substanțe hidrosolubile);

d) are rol secretor, participând la elaborarea acidului hialuronic din lichidul sinovial;

e) are rol plastic, umplând golurile dintre suprafețele articulare în repaus și spațiile interarticulare formate în timpul unor mișcări și permițând acomodarea acestora la mobilizare;

f) acoperă, în afara capsulei articulare, și o zonă care poate fi afectată precoce printr-un proces distructiv însoțit de o intensă proliferare reactivă a sinovialei.

Cu toate aceste remarcabile proprietăți, membrana sinovială poate fi extirpată fără să afecteze grav funcția articulară, capabilă de refacere în câteva luni.

Lichidul sinovial. Se găsește în articulațiile umane în cantități foarte reduse, dispus sub forma unui film continuu la suprafața cartilajelor articulare.

Este un lichid clar, vâscos, de culoare galben pai, rezultat din ultrafiltrarea plasmei, cu un conținut redus în elemente celulare: 10—100/mm^3, în special monocite și sub 25% neutrofile, la care se pot adăuga limfocite și fagocite până la 300/mm^3.

Compoziția în electroliți și molecule mici este similară cu cea plasmatică, conținutul în proteine este mai redus (1,5—2 g/dl), cu predominanța albuminelor și conținut minim în globuline. Proteinele cu moleculă mare (fibrinogen, complement) sunt reținute de capilare în procesul de ultrafiltrare, ceea ce explică și absența coagulării spontane a lichidului. Glucoza este în concentrație aproape egală cu cea sanguină.

Secreția celulelor B sinoviale adaugă proteoglicani, enzime și acid hialuronic.

Alături de rolul său *lubrifiant*, lichidul sinovial are un important rol *nutritiv*, ca și de *curățire* a unor deșeuri. În acest sens, cartilajul articular poros trăiește în cea mai mare parte datorită imbibiției cu lichid sinovial printr-un mecanism deja prezentat la cartilajul articular.

18.3.2. ARTICULAȚIA CA UNITATE FUNCȚIONALĂ

Ca organ ce conține componente anatomice distincte morfologic și funcțional, articulația devine o unitate funcțională integrată în sistemul scheletic atașat celui neuro-muscular atât prin elementele informaționale senzitivo-senzoriale, cât și prin cele efectoare musculo-tendinoase.

Inervația capsulo-sinovială este de o importanță particulară date fiind:

1) rolul formațiunilor nervoase articulare în postură, locomoție și kinestezie (vezi analizatorul kinestezic);

2) senzațiile dureroase și acțiunile reflexe care însoțesc orice atrofie.

Inervația articulară provine din sistemul nervos somatic, prin nervii spinali, și din sistemul vegetativ, prin terminațiile simpatice postganglionare vasomotorii care însoțesc vasele sanguine. Zonele capsulare sunt cel mai puternic inervate senzitiv, încât articulația apare ca un veritabil organ senzorial periferic.

Fibrele nervoase aferente conțin: *terminații proprioceptive* (corpusculii Ruffini și mici corpusculi lamelari) la nivelul capsulei și ligamentelor, cu rol în postură și în mișcare și *terminații libere*, cu sediul în planul capsulo-ligamentar, sensibile la torsiune și întindere.

Componentele articulare și musculo-tendinoase se găsesc în raport de strânsă interdependență adaptativă și funcțională. Membrana sinovială „secretă" lichidul sinovial, acesta hrănește cartilajul și protejează osul; ligamentele orientează mișcarea, mușchii o produc, mișcarea fiind necesară pentru viața osului și a cartilajului.

În acest sens, amintim două principii esențiale care rămân valabile în înțelegerea fiziologiei și patologiei locomoției:

1) articulația este unică și ea reacționează ca un organ ale cărei componente sunt intim legate morfo-funcțional;

2) articulația este multiplă, ea fiind constituită din diverse țesuturi, ale căror structură și reacție trebuie bine cunoscute pentru a aprecia limitele normalului funcțional.

Explorarea sistemului osteo-articular în cadrul aparatului locomotor va ține seama atât de aspectul general al regiunii examinate (aspectul tegumentelor, temperatura, volumul articulației și al musculaturii, sensibilitatea), cât și de statica și dinamica articulară. Anumite deformări ale regiunii atrag după ele o deviație a axelor articulare și o schimbare în orientarea suprafețelor articulare, cu răsunet asupra mobilității, staticii și locomoției (vezi locomoția umană).

În ce privește dinamica articulară, se va urmări gradul de contenție ligamentară a extremităților articulare, apariția hiperlaxității, gradul de mobilitate articulară pasivă și activă.

Mărimea și volumul spațiului articular, structura componentelor articulare, cât și forma extremităților se modifică pe măsură ce articulația își realizează funcția. În plus, acomodarea sinovialei are loc pe întreaga gamă a mișcărilor articulare fiziologice, prin întinderea sau compresia vilozităților din fundurile de sac articulare.

Mobilitatea articulară: după planul în care articulația asigură direcția mișcării segmentelor osoase, are loc o grupare a mișcărilor după cum urmează: *a)* mișcări în plan frontal (orizontal) — flexie și extensie; *b)* mișcări în plan sagital (vertical) — adducție și abducție; *c)* mișcări giratorii (de rotație); *d)* mișcări circulare (de circumducție).

Rolul funcțional al articulațiilor în organism: articulația joacă un triplu rol:

1) postural, prin participare la menținerea poziției corpului;

2) kinetic, prin deplasarea unor segmente în raport cu altele;

3) locomotor, prin deplasarea corpului în ansamblu în spațiu.

În îndeplinirea funcției locomotorii, este necesară o coordonare unitară a articulațiilor prin intermediul elementelor active neuro-musculare, care asigură adaptarea amplitudinii mișcărilor segmentare la realizarea diverselor posturi și mișcări. Date suplimentare privind componentele active neuro-musculare vor fi expuse în capitolele următoare.

19. ELEMENTE DE MORFO-FIZIOLOGIE NEURO-MUSCULARĂ

Sistemul neuro-muscular este format din totalitatea structurilor musculare și a formațiunilor nervoase atașate lor.

În acest ansamblu, mușchii sunt considerați organe efectoare, iar formațiunile nervoase periferice — verigi de legătură prin care sistemul nervos central intervine în reacțiile complexe ale organismului față de mediul extern.

Ramificațiile axonale terminale ale neuronilor motori se distribuie fibrelor musculare prin intermediul joncțiunilor neuro-musculare, constituind ansamblul funcțional unitar cunoscut sub denumirea de *„unitate motorie"*.

Deși separate structural, elementele musculare și nervoase formează o unitate funcțională, a cărei activitate se manifestă sub cele mai diverse forme la nivel de organe și sisteme, asigurând o serie de funcții generale sau particulare:

— ca masă ce reprezintă 40% din greutatea totală a corpului, mușchii participă la evoluția anatomică și realizarea unei forme normale a întregului organism. Sedentarismul duce la involuție și atrofiere, cu implicații nefavorabile în toate compartimentele funcționale;

— ca element activ al aparatului locomotor, musculatura striată scheletică asigură deplasarea elementelor osoase pasive cu rol de pârghii în cadrul unor mișcări complexe.

Prin aceasta se realizează activitatea statică de postură și cea dinamică, cu deplasarea organismului (mers, fugă, salt), precum și diverse activități motrice (voluntare sau reflexe), cu participarea extremităților sau a altor compartimente funcționale, inclusiv vorbirea și o serie de funcții vitale (respiratorie, excretorie sau digestivă);

— sub aspect biologic, prin contracția realizată mușchii pot fi considerați veritabili „transformatori" de energie, convertind energia chimică potențială în cele mai diverse forme de energie actuală: mecanică, termică sau sonoră.

Diversele implicații funcționale vor fi analizate pe parcursul prezentării particularităților structural-funcționale ale mușchilor striați scheletici, atât pe mușchii izolați, cât și în ansamblul aparatului locomotor.

19.1. ARHITECTURA HISTO-FIZIOLOGICĂ A MUSCULATURII STRIATE

Mușchiul scheletic este constituit din fibre musculare care sunt elemente celulare multinucleate, de formă cilindrică, cu lungimea de la câțiva milimetri până la 50 cm.

Numărul celulelor musculare din componența unui mușchi rămâne invariabil de la naștere, însă volumul acestora ia diferite proporții, în funcție de mușchi, vârstă, solicitare fizică și stare de nutriție.

Alături de structurile funcționale comune oricărei celule, reprezentate prin membrană celulară (sarcolemă), citoplasmă (sarcoplasmă) și nuclei, fibra musculară striată (multinucleată) prezintă ca elemente distincte: aspectul neomogen striat, determinat de prezența unui aparat contractil specific alcătuit din miofibrile; dispunerea periferică a nucleilor, ca urmare a diferențierii ontogenetice (fig. 453).

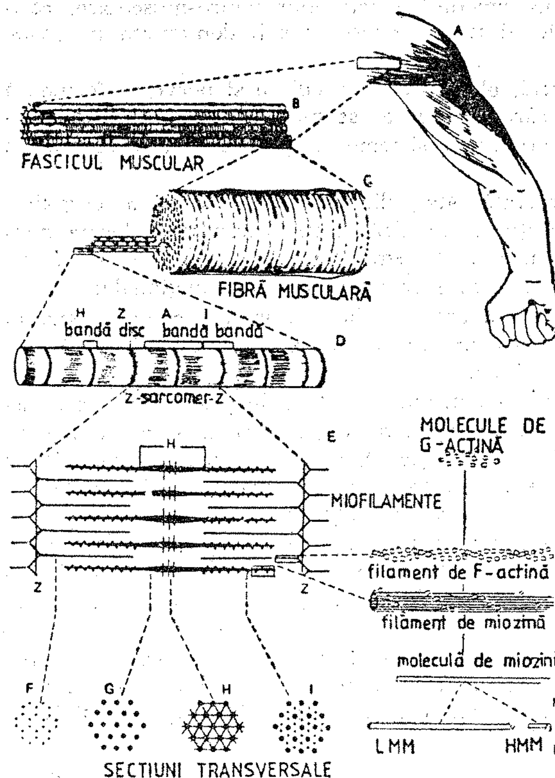


Fig. 453. Schema structurală și ultrastructurală a sistemului contractil muscular.

Datele morfo-fiziologice privind organizarea fibrei musculare au fost prezentate la capitolul de fiziologie specială.

19.1.1. TIPURI DE FIBRE MUSCULARE

Criterii de clasificare. Inițial, fibrele au fost clasificate în „roșii" și „albe", pe baza culorii și a conținutului în mioglobină; acestea pot predomina la anumite categorii de mușchi sau pot coexista în proporții sensibil egale.

Recent, fibrele au fost clasificate pe baza proprietăților contractile și metabolice, astfel încât se pot distinge tipul I și tipul II.

1) *Fibrele de tip I* corespund categoriei clasice de „fibre roșii", având un conținut crescut de mitocondrii, mioglobină, lipide și enzime oxidative. Generează o contracție lentă (timp de contracție 120 ms), iar producerea de ATP se face pe cale oxidativ-aerobă, datorită conținutului mare în mitocondrii la nivelul cărora se află enzime ale ciclului Krebs, ale beta-oxidării acizilor grași și ale fosforilării oxidative.

Aceste fibre prezintă o mare rezistență la oboseală și sunt capabile de eforturi moderate de lungă durată.

2) *Fibrele de tip II* au stocuri limitate de mitocondrii, mioglobină și lipide.

Distribuția fibrelor musculare. Concluzii asupra distribuției fibrelor musculare la un atlet sunt bazate pe o biopsie musculară și pe identificarea prin coloranți și markeri metabolici a următoarelor elemente:

1) enzimele dominante: proporția relativă între succin dehidrogenază (oxidativă) și fosfofructokinază (glicolitică);

2) enzimele care reflectă viteza de contracție: ATPaza miozinică.

19.2. PROPRIETĂȚILE FIBREI MUSCULARE

Definirea cadrului funcțional al musculaturii în general, cu referire la fibra musculară striată, în special, se poate face printr-o succintă prezentare a proprietăților fundamentale legate de permeabilitate și polaritate electrică, excitabilitate, contractilitate, elasticitate și tonicitate, care permit înțelegerea rolului de propulsor activ al musculaturii în cadrul aparatului locomotor.

19.2.1. PERMEABILITATEA ȘI POLARITATEA ELECTRICĂ

Proprietate caracteristică a membranei celulare, permeabilitatea sarcolemei asigură o repartiție ionică particulară în compartimentele intra- și extracelulare, conferind polaritatea electrică ce caracterizează majoritatea structurilor excitabile.

Consecință directă a permeabilității membranare selective și întreținută de pompele ionice biologice de Na și K, polaritatea electrică stă la baza genezei potențialului membranar de repaus de —70—90 mV, pre-

IONI	CONCENTR. mM/l		POTENȚIAL DE ECHILIBRU (mV)
	INTRA-CELULAR	EXTRA-CELULAR	
Na^+	12	145	+ 65
K^+	155	4	− 95
H^+	13×10^{-5}	$3,8 \times 10^{-5}$	−332
Cl^-	3,8	120	− 90
HCO_3^-	8	27	− 32
A^- (anion organic)	155	0	.....

POTENȚIAL DE MEMBRANĂ = − 90 mV.

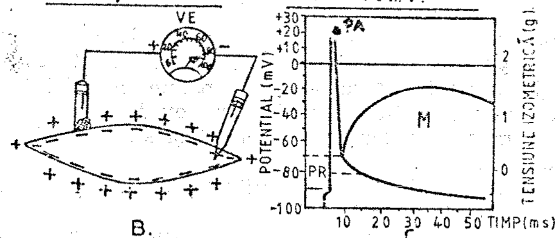


Fig. 454. Electrogeneza în fibra musculară. *A:* Valorile potențialelor ionice de echilibru și transmembranare. *B:* Potențial de repaus înregistrat cu microelectrozi. VE, voltmetru. *C:* Traseele simultane ale contracției izometrice și ale potențialului de acțiune muscular. PR, potențial de repaus. PA, potențial de acțiune. M, miogramă.

cum și la impunerea unui anumit grad de excitabilitate a fibrei musculare (fig. 454).

De potențialul de repaus sarcolemic va depinde atât nivelul pragului de transmitere neuro-musculară a mesajului contractil, cât și a potențialelor de placă sau de acțiune (propagate), implicate în declanșarea și întreținerea cuplului excitație-contracție.

19.2.2. EXCITABILITATEA

Ca proprietate comună a materiei vii, excitabilitatea fibrei musculare este definită prin capacitatea de a reacționa specific prin contracție alături de modificări de permeabilitate și polaritate electrică, acestea fiind fenomene inseparabile declanșării răspunsului de scurtare miofibrilară.

19.2.2.1. Rolul ionilor în generarea excitabilității

a) *Ionul de K*, component major al fluidului intracelular, menține potențialul de repaus (care estimează potențialul de echilibru al potasiului).

Creșterea concentrației extracelulare a K determină modificarea potențialului de membrană conform legii lui Nernst (vezi capitolul Fiziologie generală).

b) *Ionul de Na*, component major al fluidului extracelular, menține presiunea osmotică în mediul extracelular.

Permeabilitatea membranei celulei musculare pentru Na este foarte scăzută în repaus, dar crește semnificativ în urma stimulării. Ionul de Na pătrunde masiv în celulă și această încărcare ionică depolarizează membrana.

Deoarece permeabilitatea la Na este voltaj-dependentă, mai mulți ioni de Na pătrund în celulă în timpul depolarizării, în asemenea cantități încât se generează un proces autoîntreținut (de *feed-back* pozitiv), care se propagă de-a lungul membranei; procesul este calitativ identic cu potențialul de acțiune nervos.

Pentru o perioadă scurtă, interiorul celulei este pozitiv în raport cu exteriorul. După atingerea maximului de depolarizare *(overshoot)*, potențialul de membrană egalează potențialul de echilibru al sodiului. Permeabilitatea la Na scade rapid, simultan cu creșterea celei pentru K, și este inițiată repolarizarea.

c) *Ionul de Mg* intervine într-o serie de reacții enzimatice din cadrul metabolismului glucozei și ATPazei miozinice.

d) *Ionul de Cl*, anion major în fluidul extracelular, urmează pasiv mișcarea transmembranară a cationilor și se distribuie conform echilibrului Gibbs-Donnan.

e) *Ionul de Ca* are un rol reglator în contracție. Prezența lui este necesară pentru a anula efectul inhibitor al miozinei asupra hidrolizei ATP.

În absența Ca (concentrații intracelulare sub 0,1 micromolar), tropomiozina blochează steric atașarea capului miozinei la actină de-a lungul întregului lanț de actină F. La fiecare 7 monomeri de actină F, troponina I este legată de actină și tropomiozina în absența calciului.

Legarea calciului la troponina C determină o modificare structurală în complexul troponinic, cu detașarea troponinei I de actină și tropomiozină. Acest fenomen permite tropomiozinei să se apropie de șanțul dintre cele două helixuri de actină și să permită interacțiunea miozinei cu actina (contracția musculară).

Date recente sugerează că, în absența Ca, complexul troponină-tropomiozină inhibă numai legarea puternică a miozinei de actină, nu și atașarea prin legături slabe.

Din toate tipurile de excitanți utilizați în studiul excitabilității, cei electrici sunt cei mai adecvați din punct de vedere fiziologic, permițând o dozare în amplitudine, durată și frecvență care îngăduie definirea și măsurarea stării de excitabilitate a ansamblului neuro-muscular.

Tehnicile de electrodiagnostic galvanofaradic și cronaximetric asociate cu cele de detecție (EMG) și stimulodetecție (viteza de conducere a influxului nervos) permit o explorare eficientă a sistemelor excitabile de tipul structurilor neuro-musculare.

19.2.2.2. Geneza și conducerea excitației în fibra musculară striată

Declanșarea stării de excitație în fibra musculară poate fi realizată natural prin intermediul influxului nervos, în cadrul transmiterii sinaptice, sau cu ajutorul stimulării electrice neuronale sau musculare.

a) **Transmiterea neuro-musculară.** În cazul excitării indirecte a ansamblului neuro-muscular, stimulul sau excitantul fiziologic final este reprezentat de impulsul nervos provenit din centrii motorii medulari sau supramedulari de origine reflexă sau voluntară.

Pentru a declanşa starea de excitaţie a fibrei musculare, stimulul fiziologic trebuie să străbată bariera sinaptică neuro-musculară la nivelul căreia eliberarea mediatorului chimic (acetilcolina) antrenează întreaga suită de fenomene caracteristice transmisiei colinergice, şi anume:

— creşterea permeabilităţii membranei butonilor sinaptici axonali, cu eliberarea din veziculele sinaptice a unor cantităţi constante de acetilcolină, denumite cuante.

Numărul de cuante eliberate este dependent de nivelul influxului motor (intensitate, frecvenţă) şi de prezenţa ionilor de Ca şi a celor de Mg, respectiv facilitatori şi inhibitori ai descărcărilor colinergice.

Un număr redus de vezicule sinaptice eliberează intermitent conţinutul lor din terminaţiile axonale nestimulate;

— eliberarea spontană cuantală de acetilcolină, urmată de legarea acesteia la receptorii proteici colinergici ai plăcii terminale şi producerea unui potenţial miniatural de placă (MEPP), de aproximativ 0,5 mV. În acelaşi timp are loc o creştere a permeabilităţii membranei postsinaptice pentru ionii de sodiu, potasiu, calciu şi NH_4;

— eliberarea unui număr crescut de cuante de ACh (din câteva sute de vezicule sinaptice), cu formarea complexelor receptor-ACh, determină prin creşterea permeabilităţii membranei postsinaptice la cationi o amplificare a depolarizării până la un nivel critic de —40, —50 mV;

— declanşarea în consecinţă a unui potenţial de acţiune propagat (120—130 mV) de-a lungul şi în profunzimea fibrei musculare, cu o viteză de la 3—8 m/s (muşchiul de broască) şi până la 12 m/s (la om).

Conducerea impulsului nervos necesită o anumită cantitate de ioni de Na^+ ($4 \cdot 10^{-12}$ M/cm²) intraţi în sarcoplasmă şi o cantitate echivalentă de ioni de K^+ eliberaţi în spaţiul extracelular.

În timp ce răspunsul sub prag este decremenţial şi strict localizat (nepropagat), potenţialul de acţiune este autoregenerabil, fiind condus în ambele direcţii de la zona stimulată, având o evoluţie sub forma unei curbe caracteristice.

Aceasta prezintă o pantă ascendentă rapidă (*spike* cu *overshoot*), urmată de una descendentă de repolarizare rapidă (până la aproximativ —90 mV) şi o repolarizare lentă (postpotenţialele negative şi pozitive), în care membrana rămâne uşor depolarizată timp de 0,25 s.

Potenţialul rapid (*overshoot*) este generat la majoritatea speciilor de influxul rapid sodic, în timp ce repolarizarea rapidă este consecinţa unei rectificări întârziate (*delayed-rectification*), localizată la suprafaţa membranei şi manifestată printr-o creştere a conductanţei ionilor de K^+ (g_{Na}).

Faza repolarizării lente pare să fie generată predominant la nivelul sistemului tubular transvers, prin acumularea în această zonă a ionilor de K^+, corespunzând apariţiei rectificării lente de la sfârşitul ciclului potenţialului de acţiune (*slow-rectification*).

Înlocuirea potasiului cu rubidiu sau distrugerea sistemului tubular transvers cu soluţie Ringer hipertonă de glicerol este urmată de suprimarea postpotenţialelor, fără afectarea fazelor iniţiale ale PA (*spike*; repolarizare rapidă); contribuţia ionilor de clor rămâne, încă, controversată, reţinându-se doar existenţa unei conductanţe de clor (g_{Cl}) pH-senzitive.

Odată eliberată prin influx nervos unic, la scurt timp după depolarizarea membranei postsinaptice sarcolemale, ACh este înlăturată de la nivelul plăcii motorii, în parte prin difuziune, în parte prin distrugerea de către ACh esteraza localizată în palisadele joncţiunii neuro-musculare.

Această distrugere permite o repolarizare rapidă a plăcii motorii necesară unei noi depolarizări, astfel încât răspunsul contractil este fin gradat în funcţie de diferite frecvenţe de stimulare.

Acetilcolinomimeticele, de tipul carbamilcolinei, mimează efectele acetilcolinei la nivelul plăcii motorii, dar având efecte mult prelungite prin inactivarea lor lentă sau chiar nulă de către colin esteraze. În doze crescute, pot deveni blocante printr-o depolarizare excesivă, determinând conversia gradată a complexului transmiţător-receptor din forma activă în cea inactivă, disociată ulterior într-un receptor liber (desensibilizat), lent reversibil la receptorul iniţial, activ.

b) **Tulburări de transmitere sinaptică.** Deficitul sau excesul unor enzime (ACh esteraza) sau al unor receptori determină tulburări grave ale transmisiei neuro-musculare, de tipul „miasteniei" sau „miotoniei".

Transmisia neuro-musculară poate fi blocată fie prin inhibarea eliberării de ACh din terminaţiile nervului motor (toxina botulinică), fie prin împiedicarea acţiunii ACh asupra plăcii motorii. Ultimul efect apare fie prin competiţie la nivelul receptorilor plăcii terminale (tubocurarină, flexidil), fie printr-o depolarizare excesivă (decametoniu şi succinilcolina).

Inhibitorii de ACh esterază (anticolinesterazele), de tipul ezerinei (fisostigmina), neostigminei (prostigmina), diizopropilfluorofosfatului (DFP), tetraetilpirofosfatului (TEPP) şi edrofoniumului (tensilon), prin inactivarea ACh esterazei şi acumularea în consecinţă a ACh la nivel sinaptic, se opun tipului de blocare prin competiţie, jucând rolul de anticurarizante cu conservarea ACh. Tubocurarina pare să combată blocarea prin depolarizarea excesivă, ca şi substanţele menţionate mai sus în doze excesive. În acest sens, DFP devine periculos prin inactivarea ireversibilă a ACh esterazei pentru câteva săptămâni, faţă de cea temporară (câteva ore), realizată de fisostigmină sau neostigmină (folosite astfel în diagnosticarea şi tratamentul miasteniei gravis).

Efectul benefic al blocantelor neuro-musculare anticolinesterazice este justificat prin acumularea unei cantităţi suficiente de ACh care să restaureze nivelul normal al transmisiei neuro-musculare, deficitar în miastenia gravis prin deprimarea funcţiei receptoare colinergice de prezenţa unor anticorpi anti-receptori postsinaptici.

În clinică, substanțele blocante ale transmisiei neuro-musculare sunt utilizate pentru a obține o relaxare musculară în timpul intervențiilor chirurgicale sau al unui experiment, sau pentru a diminua agitația în tratamentul psihozelor prin electroșoc.

c) **Particularități ale excitabilității neuro-musculare.** Masa musculară, formată dintr-un ansamblu de fibre musculare cu excitabilitate heterogenă, manifestă o gradare a efectului mecanic; fibra musculară izolată sau unitatea motorie declanșează un răspuns maximal odată ce pragul liminal a fost atins, conform legii „tot sau nimic“ (Bowdich și Bayliss), valabilă de asemenea pentru fibra miocardică și cea nervoasă.

Generarea potențialului de acțiune în fibra musculară se însoțește de variații tranzitorii ale excitabilității neuro-musculare: inițial, o perioadă de inexcitabilitate absolută (perioada refractară absolută), urmată de o creștere și de o scădere a acesteia (perioada refractară relativă).

Perioada refractară face imposibilă o stare de excitație continuă a nervului și mușchiului (prin sumarea sau fuzionarea stimulilor), explicând noțiunea de *labilitate neuro-musculară.*

Valoarea acesteia este în jurul a 100 c/s pentru mușchi și 500 c/s pentru nervi, ținând seama de durata potențialelor de acțiune și a modificărilor de excitabilitate care le însoțesc.

Pentru a obține contracții unice (secuse), fuzionate parțial (tetanos imperfect) sau total (tetanos perfect), intervalul dintre stimuli nu poate fi mai mic decât perioada refractară absolută.

d) **Hipersensibilitatea de denervare neuro-musculară.** Distrugerea inervației musculare (prin secționare sau alte mijloace fizico-chimice) antrenează, pe lângă atrofia musculară, o excitabilitate anormală a mușchiului prin creșterea sensibilității la acetilcolină.

Hipersensibilitatea de denervare (limitată la nivelul structurilor deservite de neuronii distruși) se explică prin fenomenele de „eliberare“ a centrilor subiacenți de acțiunea moderatoare a celor supraiacenți. Cauza hipersensibilității de denervare rămâne încă obscură, aceasta fiind asociată la mușchii scheletici cu creșterea zonei sarcolemice sensibile la acetilcolină, care în mod normal este limitată la nivelul plăcii motorii.

Apariția fibrilației (contracții neregulate ale fibrelor izolate) la mușchiul scheletic denervat are loc în intervalul de trei săptămâni după leziunea nervoasă, iar dispariția acesteia și a hipersensibilității de denervare se produce simultan cu regenerarea nervului.

Atrofia care însoțește hipersensibilitatea de denervare a mușchiului scheletic nu apare la nivelul mușchiului neted, a cărui inervație este exclusiv de natură vegetativă simpatico-parasimpatică.

Modificările de excitabilitate, de activitate electrică, de tonicitate și contractilitate sunt particulare diferitelor afecțiuni neuro-musculare (pareze, paralizii, atrofii), având drept urmare afectarea posturii și locomoției umane.

19.2.3. CONTRACTILITATEA

Având ca substrat morfologic aparatul contractil miofibrilar, contractilitatea se reflectă în capacitatea mușchiului de a dezvolta o tensiune mecanică la extremitățile sale. Se poate însoți de scurtarea lungimii mușchiului și de alte manifestări fizico-chimice (electrice, biochimice, acustice, termice) și histo-morfologice asociate procesului contractil.

19.2.3.1. Bazele celulare ale contracției musculare

Declanșarea procesului contractil propriu-zis este precedată de o serie de fenomene: (1) generarea mesajului contractil prin acțiunea unor factori endogeni (neuro-umorali-metabolici) sau exogeni (diverși stimuli somato-senzitivo-senzoriali) pe cale reflexă sau voluntară; (2) conducerea lui pe căile motorii la ansamblul unităților motorii; (3) traversarea barierei neuro-musculare prin fenomenele de transmisie colinergică; (4) depolarizarea sarcolemei musculare, cu generarea unui potențial de acțiune propagat.

Ulterior, prin mecanismul de cuplare a excitației cu contracția se antrenează o serie de fenomene mecano-chimice ale ciclului contracție-relaxare, care utilizează energia furnizată de sistemul energogen contractil în prezența ionilor de calciu.

Aceste fenomene sunt însoțite de modificări ultrastructurale ale proteinelor contractile miofibrilare, manifestări energetice, mecanice, termice și acustice.

Faza postcontractilă de relaxare este însoțită de fenomene de refacere legate de: pomparea ionilor de Ca în reticulul sarcoplasmatic; eliminarea interacțiunilor proteinelor contractile; refacerea rezervelor energetice fosfat-macroergice; plătirea unei datorii de oxigen contractate în suprasolicitări epuizante.

Din multitudinea etapelor menționate mai sus, cele legate de cuplul excitație-contracție-relaxare, furnizarea energiei contractile și manifestările care o însoțesc rețin în mod deosebit atenția.

a) **Cuplul excitație-contracție-relaxare (ECR).** Acest proces de cuplare electro-mecanică definește lanțul de fenomene care realizează legătura funcțională dintre sarcolema excitată prin mesajul contractil motor și substratul contractil miofibrilar, și care constă din: depolarizarea sarcolemei: generarea și propagarea unui potențial de acțiune de-a lungul sarcolemei și al tubilor transverși; eliberarea calciului din cisternele reticulului sarcoplasmatic (RS); difuziunea sarcoplasmatică a ionilor de calciu și legarea lor la receptorii C-troponinici; anularea efectului inhibitor al troponinei I asupra interacțiunii acto-miozinice; interacțiunea acto-miozinică cu glisarea filamentelor subțiri printre cele groase; scurtarea sarcomerului, având drept rezultat declanșarea, întreținerea și întreruperea contracției exprimată prin ciclul „contracție-relaxare“ (fig. 455).

Microscopia electronică arată că între capetele tubilor T și cisternele terminale există un spațiu foarte mic (5 mm).

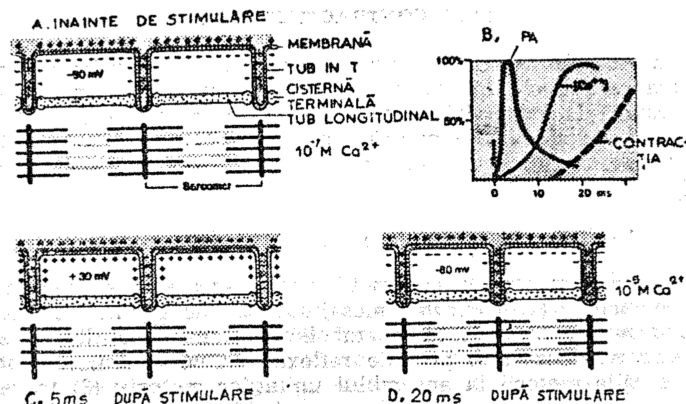


Fig. 455. Activitatea electro-contractilă evocată prin stimuli electrici rectangulari la nivelul fibrei musculare scheletice. *A:* Înainte de stimulare. *B:* Inregistrarea sincronă a miogramei şi electromiogramei din timpul unei contracţii musculare voluntare. *C, D:* După stimulare.

Chandler şi Schneider (1976) au sugerat că atunci când potenţialul de acţiune ajunge la nivelul tubilor T se produce un transfer de sarcini, care determină modificări conformaţionale ale cisternelor terminale şi deschiderea canalelor ionice cu eliberarea masivă a ionilor de calciu din cisterne în sarcoplasmă (fenomen demonstrat prin utilizarea aequorinei, care dă un efect luminiscent direct proporţional cu concentraţia Ca^{2+} (Best şi Taylor, 1991).

Creşterea concentraţiei ionilor de Ca de la 10^{-7} M din repaus la $2 \cdot 10^{-5}$ M antrenează punerea în joc a unor procese mecano-chimice care stau la baza activării aparatului contractil şi a sistemului energogen: legarea Ca de troponina C, mobilizarea moleculei de tropomiozină la nivelul filamentelor subţiri, interacţiunea actinei cu miozina, hidroliza ATP şi contracţia propriu-zisă.

Lipsa complexului calciu-troponină C şi, deci, prezenţa poziţiei inhibitorii a tropomiozinei pe actină blochează interacţiunea actină-miozină, aspect caracteristic stării de relaxare. Prezenţa calciului drept cuplant al excitaţiei la contracţie este explicată prin intervenţia sa mediată de troponina C *via* tropomiozină în declanşarea interacţiunilor ciclice actină-miozină, care au făcut obiectul unor mult-controversate teorii ale contracţiei musculare (teoria vâsco-elastică, teoria corpului elastic, teoria filamentului continuu, teoria glisării filamentelor sau cea a punţilor transversale — model Huxley-Simmons).

În acord cu caracterul reversibil al evenimentelor ciclice menţionate în condiţii normale, relaxarea este posibilă în condiţii de repolarizare, prin captarea Ca^{2+} de către RS şi disocierea Ca^{2+} de pe situsurile de cuplare cu troponina C.

Odată ce concentraţia ionilor de Ca în afara reticulului sarcoplasmatic a scăzut sub 10^{-7} M/l, interacţiunea chimică dintre actină şi miozină încetează, prin interferarea punţilor transversale de către tropomiozină, favorizând astfel relaxarea muşchiului.

Dacă transportul activ de Ca este abolit, nu se mai produce relaxarea, rezultând o contracţie susţinută *(contractură)*.

b) Fenomene mecano-chimice ale ciclului contracţie-relaxare. În starea de repaus, structurile miofibrilare se găsesc în stare de relaxare parţială, caracteristică stării de tonicitate a ţesutului muscular.

Concentraţia joasă a Ca^{2+} în sarcoplasmă (10^{-8} M) nu permite interacţiunea dintre proteinele componente ale filamentelor subţiri (actină, troponină, tropomiozină) şi filamentele groase (miozina), conform mecanismelor deja menţionate.

La concentraţii foarte mici de Ca^{2+}, componenta meromiozinei grele de la extremitatea punţilor transversale ale filamentelor groase prezintă o activitate ATPazică foarte redusă, dată fiind interferarea lor de către filamentele de tropomiozină cuplate cu cele de troponină T şi I într-o confirmaţie inhibitoare corespunzătoare sechestrării ionilor de calciu la nivelul benzii A de către RS longitudinal.

Creşterea concentraţiei ionilor de Ca^{2+} la 10^{-5} M, în urma eliberării din cisternele triadei, şi legarea lui de troponina C permit creşterea interacţiunii acto-miozinice, prin anularea conformaţiei inhibitoare a tropomiozinei şi creşterea activităţii ATPazei miozinice. Aceasta determină hidroliza ATP la nivelul locului catalitic de pe subfragmentul S_1 al meromiozinei grele (HMM). Energia degajată este utilizată pentru activarea mecanismului glisant.

Complexul creat prin unirea calciului cu troponina C determină, pe de o parte, activarea actinei (polimerizarea de la forma globulară la cea fibrilară) şi, pe de altă parte, anularea interferării de către tropomiozină a interacţiunii actină-miozină, prin deplasarea acesteia de pe filamentele de actină.

După teoria glisării filamentelor (Huxley), odată interacţiunea declanşată, are loc constituirea între actină şi miozină a unor legături ciclice temporare prin ataşarea articulaţiilor mobile ale punţilor transversale de meromiozină grea la filamentele de actină, deplasarea miozinei pe actină urmată de detaşarea şi ataşarea ulterioară pe situsuri învecinate (fig. 456).

Rezultă o glisare a filamentelor de actină printre cele de miozină şi scurtarea ansamblului de sarcomere.

După readucerea polarizării la starea normală, Ca^{2+} revine în reticulul sarcoplasmatic, iar Mg^{2+} pe factorul Marsh-Bendall, punţile se detaşează, fără a se reataşa, şi are loc relaxarea musculară.

Evoluţia ciclului „contracţie-relaxare" în faza de relaxare necesită prezenţa unor *agenţi plastifianţi*, printre care ATP este indispensabil pentru desfacerea complexului acto-miozinic şi pentru depolimerizarea actinei. De asemenea, sistemul enzimatic cu rol de „pompă activă" de

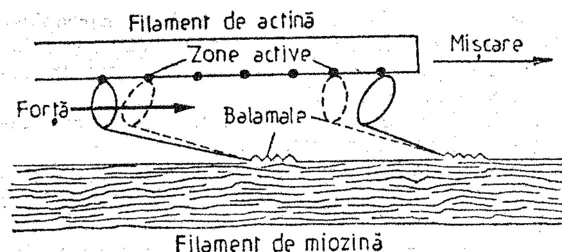


Fig. 456. Interacţiunea actină-miozină în timpul contracţiei musculare.

Ca^{2+} permite reactivarea factorului de relaxare Marsh-Bendall; 3,5'-cAMP exercită efectele relaxante la concentraţii scăzute de calciu.

Diversitatea opiniilor existente în prezent confirmă complexitatea mecanismului contracţiei musculare. Afirmaţia făcută cu aproape 40 de ani în urmă de Engelhardt, conform căreia „au existat probabil tot atâtea teorii asupra contracţiei musculare câţi cercetători s-au ocupat de acest subiect", îşi păstrează valabilitatea până în prezent.

19.2.3.2. Sistemul energogen al contracţiei musculare

Energia necesară contracţiei musculare este furnizată de glicogenoliză. Calea după care se efectuează degradarea glicogenului şi glucozei variază după condiţiile de oxigenare a muşchiului: calea anaerobă asigură generarea doar a 2 molecule de ATP, în timp ce condiţiile aerobe cresc la 38 numărul de molecule de ATP ca principală sursă instantanee de energie pentru contracţia musculară. Metabolismul glucozei pe calea şuntului pentozei este neglijabil în muşchiul scheletic.

Refacerea ATP implică fosforilarea ADP. Resinteza rapidă a ATP este asigurată de transferul grupărilor fosfat de la creatinin fosfat către ADP, reacţie catalizată de creatin kinază. Creatin fosfatul este regenerat prin transferul de grupări fosfat de pe ATP către creatină.

În acest fel, un al doilea compus macroergic, creatin fosfatul, este generat în timpul refacerii musculare.

ATP şi creatin fosfatul sunt forme de stocare de energie ce pot fi utilizate mult mai rapid decât dacă ATP ar proveni din procesele lente de fosforilare oxidativă.

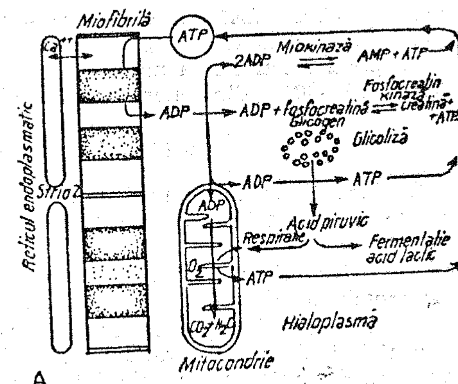
Reacţiile care duc la transferul grupării fosfat de pe creatin fosfat pe ADP se realizează fără consum de oxigen (procese neoxidative).

Din cauza cantităţii limitate de creatin fosfat din muşchi, acesta este epuizat după câteva secunde de contracţie intensă.

Energia necesară pentru formarea de compuşi macroergici (ATP şi creatin fosfat) este asigurată de glicoliză şi oxidarea acetil CoA în ciclul acizilor tricarboxilici asociat cu fosforilarea oxidativă în lanţul respirator (fig. 457).

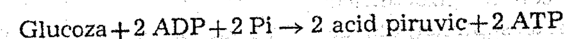
Energia necesară muşchiului poate fi furnizată şi de acizi graşi şi aminoacizi. Muşchiul în repaus nu necesită degradarea metabolică a glicogenului.

Fig. 457. Sistemul energogen al contracţiei musculare.



Glicoliza reprezintă degradarea glucozei până la stadiul de acid piruvic. Are loc în sarcoplasmă şi enzimele implicate fac parte din fracţiunea proteică solubilă a muşchiului.

În cursul glicolizei, cunoscută ca ciclul Embden-Meyerhoff, se sintetizează două molecule de ATP pentru fiecare moleculă de glucoză degradată:



$$\text{Glucoza} + 2\ ADP + 2\ Pi \rightarrow 2\ \text{acid piruvic} + 2\ ATP$$

Ciclul acizilor tricarboxilici (Krebs) şi fosforilarea oxidativă: ciclul Krebs se produce în mitocondrii şi constă dintr-un ciclu de reacţii chimice prin care acetil CoA este oxidată la CO_2 şi H_2O cu refacerea CoA. Acidul piruvic este oxidat într-o serie de reacţii ce implică mai multe enzime şi patru cofactori ce formează complexul *dehidrogenazei acidului piruvic.*

Reacţiile din ciclul acizilor tricarboxilici sunt cuplate cu lanţul respirator, format dintr-o succesiune de transportori de protoni şi electroni localizaţi, de asemenea, în mitocondrie. La acest nivel se realizează fosforilarea oxidativă a ADP la ATP.

Contracţia musculară apare din punct de vedere energetic ca o succesiune de reacţii producătoare de energie, de viteză variabilă şi reversibile în timp. Această succesiune poate fi pusă în evidenţă urmărind variaţiile pH-ului local în timpul contracţiei:

— faza alcalină, precontractilă, de semnificaţie necunoscută;

— faza de acidifiere, corespunzătoare scindării ATP;

— faza de alcalinizare, corespunzătoare eliberării funcţiei bazice a creatinei prin scindarea fosfagenului necesar refacerii ATP;

— faza de acidifiere, corespunzătoare creşterii producţiei de acid piruvic şi acid lactic, cu eliberarea energiei necesare refacerii fosfagenului şi parţial a glucozei.

Din punct de vedere termodinamic, energia furnizată muşchiului trebuie să fie egală cu cea pe care el o eliberează sub formă de lucru

mecanic, legături fosfat macroergice și căldură. Randamentul mecanic al mușchiului, exprimat prin procentajul energiei chimice a nutrimentelor, utilizat pentru activitatea musculară, ajunge până la 20—25% în condiții optime, 75—80% din energie fiind eliberată sub formă de căldură.

19.2.3.3. Manifestări termice

Căldura eliberată de mușchi este reprezentată de mai multe componente asociate stării de repaus sau diferitelor faze ale ciclului contracție-relaxare:

— *căldura de repaus* reprezintă o manifestare exterioară a proceselor metabolice de repaus amintite mai sus;

— *căldura inițială* reprezintă energia calorică eliberată în timpul contracției și divizată, la rândul ei, în două componente: căldura de activare, corespunzătoare mușchiului în contracție, și căldura de scurtare, corespunzătoare unor modificări ale structurilor musculare:

• *căldura de activare* apare în 10—15 ms de la stimulare și este maximă la 20—30 ms. Ea reflectă:

a) eliberarea ionilor de Ca^{2+} și interacțiunea cu proteinele contractile;

b) scurtarea internă și efectele termoelastice la nivelul sistemului, care au loc în condiții „izometrice".

Aceasta este suplimentată de o fază de producție „labilă" a căldurii (cu timp de înjumătățire de 1,5 s), corelată cu viteza mișcării, și o fază de producție „stabilă" (care continuă și pe durata unei contracții susținute, tetanice), reflectând ineficiența transferului energiei ATP la legăturile acto-miozinice;

• *căldura de scurtare:* prima constatare a apariției căldurii de scurtare a fost sesizată de Fenn; această etapă apare ca o fază secundară, proporțională cu lucrul mecanic extern executat.

Se presupune că este o formă de lucru vâscos intern, efectuat în momentul glisării filamentelor pe o distanță considerabilă;

— *căldura de elongare:* dacă mușchiul a efectuat lucru mecanic contra gravitației (de exemplu, ridicarea unei greutăți) va fi necesară o cantitate suplimentară de energie pentru a asigura coborârea precisă a greutății. Cu alte cuvinte, mușchiul va continua să se contracte chiar în momentul alungirii lui de către încărcarea externă;

— *căldura de recuperare:* la sfârșitul contracției există o fază de recuperare, care reflectă ineficiența proceselor aerobe care utilizează glicogen și lipide pentru refacerea rezervelor inițiale de fosfagen (ATP și fosfocreatină) în interiorul mușchilor activi;

— *căldura de refacere (revenire)* corespunde proceselor metabolice care readuc mușchiul la starea de repaus și se prelungește încă aproximativ 30 de minute postcontracție, fiind egală în valoare cu căldura inițială.

19.2.3.4. Manifestări electrice musculare

Sunt rezultatul depolarizării sarcolemei fibrelor musculare de la nivelul unităților motorii, fenomen declanșat de mesajul colinergic codificat în frecvență.

Potențialele de acțiune generate reprezintă condiția primară a desfășurării activității contractile musculare în condițiile întregului organism, fie izometrică (de postură), fie izotonică (locomotorie).

Captate de la nivelul unității motorii prin electrozi coaxiali sau de la nivelul unor zone musculare mai întinse cu ajutorul electrozilor de suprafață, biopotențialele sunt înregistrate sub denumirea de electromiogramă (EMG), respectiv elementară sau globală.

19.2.4. ELASTICITATEA

Capacitatea mușchiului de a se alungi în anumite limite și a reveni la dimensiunea inițială după încetarea forței de întindere definește elasticitatea musculară.

În stare de repaus, mușchiul se află în mod normal sub o tensiune ușoară, determinată de proprietatea sa de tonicitate; secționarea tendoanelor determină o scurtare moderată.

Lungimea mușchiului relaxat suficient, cu o tensiune de repaus nulă, reprezintă „lungimea de repaus", apropiată de valoarea extensiei maximale posibile în condiții naturale. Capacitatea maximă de contracție a mușchiului este în mod specific legată de lungimea inițială.

Dacă forța aplicată depășește limitele elasticității perfecte, chiar și *in situ*, mușchiul poate păstra ulterior o anumită deformare. La o întindere de trei ori mai mare decât lungimea de echilibru, mușchiul scheletic se rupe.

Elasticitatea mușchiului joacă rol de amortizor în vederea evitării unor rupturi consecutive contracțiilor bruște. Pe de altă parte, permite fuzionarea secuselor elaborate din contracția tetanică a mușchiului, mărind randamentul mașinii musculare.

19.2.5. TONICITATEA

Ca una dintre proprietățile direct legate de funcția contractilă, tonicitatea musculară reprezintă acea stare de tensiune (semicontracție) caracteristică mușchilor situați în organismul intact.

19.2.5.1. Mecanisme tonigene

Hipotonia urmată de atonie (determinate de separarea mușchiului de inervația sa prin traumatisme sau secțiunea nervilor) sau stările de hipertonie/spasticitate din anumite leziuni nervoase atestă rolul principal pe care-l are sistemul nervos în producerea mecanismului tonigen.

Originea acestui mecanism se află în reflexul medular miotatic (de întindere).

Arcul reflex miotatic este compus din fusul neuro-muscular ca element receptor, aferențe senzitive de tip Ia și II, centri medulari (motoneuroni alfa și gamma), căi eferente ale fibrelor musculare extrafusale și, respectiv, intrafusale.

Unele detalii structurale și funcționale, legate de fusul neuro-muscular și alte relee tonigene, sunt prezentate în cadrul mecanismelor posturii și locomoției.

Fusul neuro-muscular are rol în controlul nervos inconștient al contracției musculare, în cursul mișcării și al contracției statice susținute, cu participarea aferențelor Ia și a buclei gamma cu cele două tipuri de fibre (extra- și intrafusale).

Cele două tipuri de motoneuroni alfa (tonici și fazici) sunt supuși la influențe facilitatoare (provenite pe calea aferențelor fusale și supramedulare — căi vestibulo-spinale, sistem reticulat facilitator descendent) și inhibitoare locale (aferențe Ib de origine tendinoasă, circuitul Renshaw).

Influențelor inhibitoare locale li se adaugă cele venite de la etajele supramedulare: căi rubro-spinale, nucleu caudat, lob anterior al cerebelului, cortex frontal, sistem reticulat inhibitor descendent.

Fusurile neuro-musculare nu funcționează în condiții extreme, ci sunt supuse permanent unor tracțiuni ușoare. Prin emiterea continuă de salve de impulsuri cu frecvență variabilă spre motoneuronii medulari, se creează o așa-numită „presiune de depolarizare".

În momentul în care aceasta atinge un nivel critic sunt stimulați motoneuronii, antrenând contracția fibrelor musculare ale unității motorii; rezultă o tensiune slabă și permanentă ce caracterizează tonusul muscular.

În afara receptorilor fusali și tendinoși cu roluri tonigene bine stabilite, în prezent se discută despre existența unor tipuri speciale de receptori: cutanați, articulari, receptori profunzi ai membranelor interosoase, terminații nervoase intramusculare, receptori viscerali. Aceștia par să genereze o serie de modulări tonice prin mecanisme sinaptice medulare puțin cunoscute.

Reflexul miotatic se află sub influența **centrilor supramedulari** localizați în trunchiul cerebral, nucleii bazali, formațiunea reticulată, cortexul frontal și cerebel.

Data privind intervenția unor astfel de mecanisme tonigene au fost obținute pe preparate animale (decerebrate sau decerebelate), pe secțiuni ale axului cerebro-spinal sau în clinică, direct prin explorarea reflexelor tonice.

Orice experiență neurofiziologică modernă duce la concluzia că tonusul este rezultanta activității sincrone, de origine reflexă, a mai multor unități motorii. Nu se poate încă preciza dacă aceleași unități funcționează mereu, realizând anumite „grupări strategice" în cadrul mușchiului, sau dacă unitățile intră în joc pe rând.

Faptul că tonusul este un fenomen continuu este demonstrat de existența proprietăților vâsco-elastice ale țesutului muscular, care transformă influențele discontinue tonigene într-o tensiune permanentă strict dependentă de starea funcțională a mușchiului.

19.2.5.2. Implicații funcționale

Tonusul de fond, postură sau expresie joacă un rol primordial în activitatea musculară de efectuare a unor mișcări complexe, asigurând fixitatea articulațiilor și amortizarea elastică a mișcărilor.

Creșterea tonusului muscular și transformarea lui într-un frison generator de căldură sugerează implicarea în termoreglare.

Stări emoționale stresante (anxietate, excitație, frică) măresc tonusul muscular de fond prin creșterea descărcărilor nervoase tonice.

În timpul somnului, influxurile tonice devin foarte rare, sugerând implicarea acestuia în menținerea „stării de veghe", al cărei mecanism este abordat la fiziologia encefalului.

19.3. MUSCULATURA SCHELETICĂ LA NIVELUL ÎNTREGULUI ORGANISM

19.3.1. ORGANIZAREA MACROSCOPICĂ A MUSCULATURII SCHELETICE

Un număr de aproximativ 600 de mușchi scheletici acoperă 40—45% din greutatea corporală.

În jurul fiecărei fibre musculare se află țesut conjunctiv denumit *endomisium*, care conține vase de sânge și nervi. Mai multe fibre musculare prezintă un înveliș comun format din fibre de colagen dense, numit *perimisium*. Țesutul conjunctiv care organizează fibrele sub forma mușchiului ca organ se numește *epimisium*. Cele trei straturi conjunctive se află în continuitate și la capătul mușchiului formează *tendoanele*.

Aranjamentul fibrelor musculare în mușchi este variabil, după cum urmează:

1) fibre paralele cu axul lung al mușchiului (pectineu, biceps brahial). Acești mușchi au capacitatea de a se scurta pe distanțe mari;

2) fibre oblice față de axul lung al mușchiului, cu mai multe variante: unipenat (flexor propriu al policelui), bipenat (drept anterior), circumpenat (tibial anterior), multipenat (deltoid). Acești mușchi dezvoltă rapid forță pe distanțe mici;

3) fibre cu aranjament radial sau triunghiular (mic pectoral, lung adductor).

Mușchii care dezvoltă o forță mare, dar la care gradul scurtării este limitat, prezintă o structură multipenată, cu tendoanele dispuse în septuri multiple pe două planuri.

Acest aranjament face ca diametrul transversal efectiv să fie mult mai mare decât cel anatomic. La nivelul mușchiului deltoid aceste sep-

turi se dezvoltă în perioada embrionară și se reduc la vârste înaintate, justificând ipoteza conform căreia structura macroscopică a mușchiului este adaptată dinamic la necesitățile funcționale.

Pentru a-și putea realiza funcția, mușchii sunt atașați de la un os la altul prin tendoane sau aponevroze, trecând peste una sau mai multe articulații. Punctele de atașare musculară proximală și distală se numesc origine și, respectiv, inserție, cea din urmă aflându-se de obicei pe osul mobilizat de mușchi.

Tendoanele sunt formate din țesut conjunctiv flexibil, dar practic inextensibil, care joacă rol de intermediar în transmiterea forței musculare la schelet.

Filamentele de colagen ale tendoanelor se întind pe suprafața fibrelor musculare, realizând un contact strâns cu acestea. Mărimea tendonului depinde de cea a mușchiului de care aparține, existând un anumit unghi între axul fibrelor musculare și cel al tendonului. Acest unghi, care nu depășește 10—20°, previne ruperea tendonului ca urmare a creșterii diametrului muscular în timpul contracției. Unghiurile mari caracterizează mușchii penați.

Lungimea fibrei musculare între tendoane este de obicei mult mai mică decât lungimea totală a mușchiului și proporțională cu gradul scurtării. În condiții fiziologice, scurtarea maximă a fiecărei fibre este menținută în anumite limite (circa 30% din lungimea normală a mușchiului). Aceasta ar putea explica relația între tensiunea maximă dezvoltată de mușchi și lungimea sa.

Forța și mișcarea generate de un mușchi depind de activitățile individuale integrate în timp ale unităților motorii componente. Pentru o mișcare fină se utilizează un număr redus sau chiar o singură unitate motorie. Creșterea forței de contracție se realizează prin intrarea în acțiune a mai multor unități motorii, simultan cu creșterea numărului de impulsuri nervoase eferente. Gradarea activității musculare este determinată astfel de activarea asincronă a unităților motorii din întregul mușchi.

Mușchiul luat ca întreg prezintă un spectru de viteze de contracție și relaxare. Mușchii globului ocular au un timp de contracție de 7,5 ms, de 5 ori mai mic decât gastrocnemianul (40 ms) și de 12 ori mai mic decât solearul (90 ms). Acest comportament se explică prin raportul variabil din componența mușchiului.

Realizarea oricărei mișcări implică participarea mai multor mușchi, care sunt denumiți *agoniști*, *sinergiști* și *antagoniști*. Mușchiul care produce acțiunea se numește agonist, iar cel care se opune acesteia — antagonist. Mușchii sinergiști acționează în același sens, dar nu pot realiza separat mișcarea respectivă. Antagonistul este, de obicei, inhibat reflex atunci când agonistul este pus în mișcare (exemplu: când bicepsul brahial este tensionat pentru ridicarea unei greutăți în palmă, tricepsul brahial este relaxat).

Nu toți mușchii striați acționează în cadrul deplasării sau al menținerii posturii. Unii dintre ei înconjură orificii (buze, pleoape, anus) și au

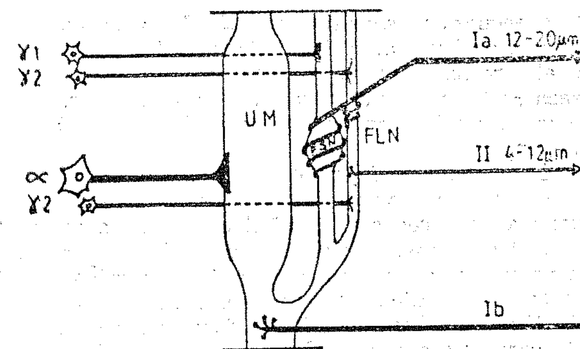


Fig. 458. Schema inervației aferente (dreapta) și eferente (stânga). UM, unitate motorie. FLN, fibrele lanțului nuclear. FSN, fibrele sacului nuclear (după Morrin).

rol de sfinctere. În două treimi superioare ale esofagului se află mușchi striați care contribuie la realizarea deglutiției. Diafragmul este un mușchi striat care prin lărgirea toracelui și compresia abdomenului participă la realizarea inspirului.

Există, de asemenea, mușchi cu cel puțin o inserție cutanată, cum ar fi mușchii faciali ai mimicii.

19.3.2. INERVAȚIA MUSCULARĂ

Spațiile dintre fibrele musculare sunt străbătute de o rețea de nervi somatici motori și senzitivi, al căror loc de pătrundere este denumit „punct motor". Majoritatea fibrelor vegetative (simpatice și parasimpatice) merg la mușchi pe calea plexurilor perivasculare (fig. 458).

19.3.2.1. Inervația senzitivă

Sensibilitatea musculară sesizează starea tonică și nivelul funcțional al mușchilor sau prezența unor influențe nociceptive (dureroase), în vederea informării diferitelor etaje ale axului cerebro-spinal.

Atât mușchii, cât și tendoanele sunt prevăzute cu o importantă rețea nervoasă senzitivă atașată unor formațiuni receptoare (fusuri neuromusculare, corpusculi tendinoși Golgi), grupate funcțional în dispozitivul proprioceptiei kinestezice.

Informația kinestezică de întindere este preluată de la nivelul fusului neuro-muscular prin intermediul a două tipuri de fibre senzitive, cunoscute sub numele de *aferențe primare (anulo-spirale)* și *aferențe secundare (în buchet)*.

Terminațiile primare sunt fibre aferente de tip Ia de conducere rapidă, care se înfășoară în jurul regiunii ecuatoriale a fibrelor intrafusale cu sac nuclear și a celor cu lanț nuclear.

Terminațiile secundare senzitive (de tip II) abordează extremitățile fibrelor intrafusale, probabil ale celor cu lanț nuclear.

Studii de electrofiziologie au precizat că terminațiile senzitive primare semnalează atât lungimea instantanee a mușchilor, cât și viteza cu care aceștia sunt întinși; terminațiile secundare senzitive indică doar lungimea instantanee.

Fusul neuro-muscular mai primește și un număr variabil de *fibre simpatice*, sosite pe traiectul vaselor, precum și *terminații nervoase ciliare* aferente pentru transmiterea sensibilității dureroase a mușchiului.

Proprioceptorii tendinoși, denumiți corpusculi Golgi sau „organe tendinoase", sunt prevăzuți cu o rețea sinuoasă de terminații nervoase plasate în intimitatea fasciculelor tendinoase. Prin intermediul unor fibre senzitive de tip Ib de conducere rapidă, informează centrii medulari asupra tensiunii la care este supus tendonul, declanșând la o anumită limită de întindere o relaxare bruscă a mușchiului (reflex miotatic invers).

19.3.2.2. Inervația motorie

La realizarea acesteia participă trei formațiuni: nervii motori (axonii neuronilor motori); joncțiunea neuro-musculară (placa motorie); unitatea motorie.

Nervii motori. Sunt reprezentați de fibre nervoase eferente ale sistemului nervos somatic, distribuite prin rețeaua de nervi cranieni și rahidieni.

Fibrele motorii rahidiene au originea în cornul anterior al măduvei, fiind considerate *calea finală comună* a căilor motorii cu originea în zona frontală ascendentă. Cornul anterior medular conține două tipuri de neuroni motori (alfa și gamma):

— *Motoneuronii alfa* au diametrul axonal între 8—12 μm. Acționează direct asupra contracției musculare, asigurând inervația fibrelor musculare striate propriu-zise (extrafusale) prin intermediul a două tipuri de neuroni: fazici și tonici:

• motoneuronii *fazici* inervează fibrele musculare cu contracție rapidă (motoneuroni ai mișcării);

• motoneuronii *tonici* deservesc fibrele musculare cu contracție lentă (motoneuroni ai tonusului).

— *Motoneuronii gamma* inervează fibrele intrafusale ale proprioceptorilor fusali, implicați în controlul mușchilor.

Fibrele intrafusale primesc două tipuri funcționale de inervație:

• eferențe *gamma-dinamice*, cu terminații în placă pe fibrele cu sac nuclear, având rol în sensibilizarea fusului la viteza de întindere;

• eferențe *gamma-statice*, terminate cvadrilat pe fibrele cu lanț nuclear, ai căror stimuli măresc sensibilitatea fusului la extensia susținută.

În prezent se discută și despre existența unei inervații de tip *beta*, care ar face oficiul de acord fin al cuplului funcțional *alfa—gamma* prin servomecanismul fusului neuro-muscular.

Unitatea motorie. Fiecare fibră nervoasă prezintă numeroase ramificații axonale terminale care abordează izolat un număr de fibre musculare. Celula nervoasă musculară, împreună cu fibrele musculare inervate de ramificațiile sale axonale constituie *unitatea motorie*, considerată drept unitate morfo-funcțională a sistemului neuro-muscular.

După Sherrington, mușchiul cu nervul lui motor trebuie considerat ca un ansamblu de unități motorii.

Numărul de fibre musculare pe unitatea motorie este dependent de poziția anatomică și funcțională a mușchilor.

Mușchii implicați în controlul unor mișcări fine (mușchii motori ai globilor oculari) sunt constituiți din unități motorii cu un număr redus de fibre (10 *per* U.M.), în timp ce mușchii atașați unor mișcări grosiere (mușchii posturali) prezintă un număr mare de fibre *per* U.M. peste 2 000 de fibre).

Fibrele musculare din unități motorii diferite prezintă raporturi de strânsă vecinătate, astfel încât un fascicul muscular nu conține neapărat fibrele dintr-o unitate motorie unică. În acest fel, stimularea unei unități motorii va determina o contracție ușoară și extinsă la o zonă musculară mai largă, în locul unei contracții puternice limitate la un punct.

Joncțiunea neuro-musculară (placa motorie). Cu rare excepții, fiecare fibră musculară este în contact cu o singură fibră nervoasă terminală. Această zonă de contact, situată în partea mijlocie a fibrei musculare, corespunde unei diferențieri a sarcolemei care, împreună cu terminațiile axonale, constituie *joncțiunea neuro-musculară*.

Prin cercetări de microscopie electronică, histo-chimice și electrofiziologice, s-au putut contura caracteristicile joncțiunii neuro-musculare, care prezintă elemente pre- și postsinaptice.

Elementul presinaptic este reprezentat de extremitatea ramificației axonale. La contactul cu fibra musculară terminația pierde teaca de mielină și se continuă la nivelul sarcolemei cu membrana conjunctivă Henle, de care este separată prin membrana axonală a *butonilor terminali sinaptici*. Aceștia conțin numeroase mitocondrii și mici *vezicule*, de 200—300 Å, cu rol în stocarea și eliberarea *acetilcolinei* (mediator colinergic), implicată în transmiterea sinaptică a mesajului motor contractil.

După spațiul sinaptic, de 400—800 Å, se află elementul postsinaptic, reprezentat de sarcolema fibrei musculare, mai îngroșată la nivelul joncțiunii, unde ia denumirea de *placă motorie*. Aceasta prezintă multiple invaginări, sub forma unor repliuri, care formează *aparatul subneural Couteaux*.

La acest nivel placa motorie conține numeroși *receptori colinergici* și *receptori enzimatici* (acetilcolinesterazici), care prin degradarea corespunzătoare a ACh asigură o transmitere sinaptică normală (fig. 459).

Cercetări de microscopie electronică și histo-chimie au arătat prezența unor concentrații mari de *acetilcolinesterază* la nivelul aparatului subneural Couteaux, ca și în membrana axoplasmică presinaptică.

Alte particularități privind placa motorie și transmiterea neuromusculară a mesajului motor vor fi precizate la descrierea contracției musculare.

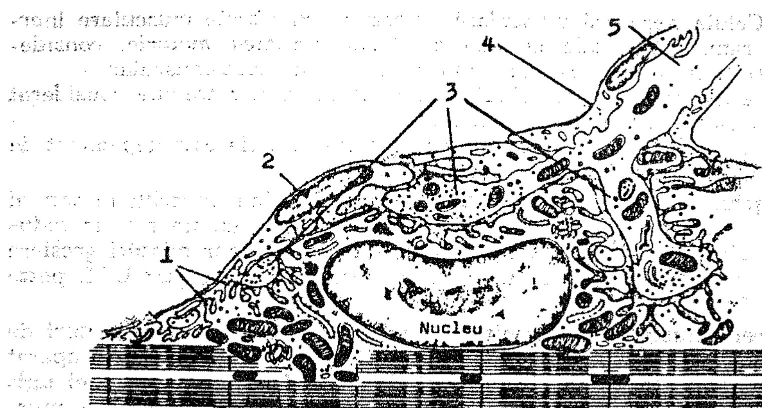


Fig. 459. Joncțiunea neuro-musculară. (1) invaginații ale membranei plăcii motorii; (2) celulele tecii Schwann; (3) ramificații terminale ale axonului; (4) celulele Schwann; (5) terminații amielinice ale motoneuronului (după Gannong, 1977).

19.3.3. PARTICULARITĂȚI ALE CONTRACȚIEI MUSCULARE ÎN ORGANISM

Contracția musculară reprezintă principala forță internă, implicată în realizarea mișcării, la producerea căreia participă: transmiterea neuro-musculară a mesajului, cuplul excitație-contracție, sistemul contractil și sistemul energogen.

Ca o consecință a excitabilității neuro-musculare, contracția modifică lungimea inițială a structurilor musculare, antrenând dezvoltarea unor forțe tensionale statice sau dinamice, cu antrenarea componentelor osteo-articulare în actul locomotor.

Se vor expune aspecte particulare privind contracția la nivelul organismului, consecințele funcționale legate de travaliul static și dinamic, randamentul contracției, forța musculară și factorii care o condiționează, efortul și oboseala musculară.

19.3.3.1. Tipuri de contracții musculare

Contracția musculară voluntară este rezultatul unei sumații de *secuse* individuale, având ca rezultat apariția *contracției tetanice*. În organism se întâlnesc în special contracții de tip tetaniform, cele unice, de tipul secusei, însoțind doar unele reflexe proprioceptive (miotatic).

Înregistrarea concomitentă a activității electrice (sub forma unor salve de potențiale de unitate motorie) și a celei mecanice reflectă natura contracției tetanice.

După cum contracția mușchiului este însoțită de scurtarea sa și deplasarea segmentelor osoase cu păstrarea stării tonice sau de o creștere

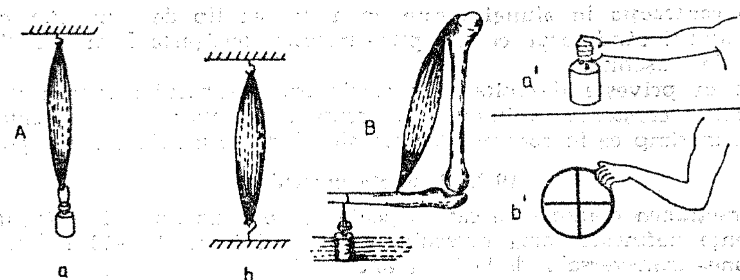


Fig. 460. Activitatea contractilă în oronism. *A:* Tipuri de contracție. (a) contracție izotonică; (b) contracție izometrică. *B:* Travaliu muscular (a', b').

a tensiunii fără modificarea lungimii sale, contracțiile au fost denumite *izotonice* și, respectiv, *izometrice* (fig. 460);

a) **contracția izometrică** (mobilitate 0) nu furnizează travaliu după datele clasice, deși menținerea unei anumite poziții egale cu învingerea forței gravitaționale echivalează cu un travaliu static.

Mușchii antigravitaționali sau mușchii masticatori în momentul sfărâmării alimentelor efectuează contracții izometrice, care se însoțesc de un consum energetic crescut, iar travaliul efectuat duce rapid la oboseală (fig. 461);

b) **contracția izotonică** declanșează mișcări prin aplicarea forței unui vector, furnizând astfel un travaliu „dinamic".

Contracțiile izotonice însoțesc deplasarea membrelor în procesul de mers, în ridicări de greutăți și în realizarea mișcărilor în spațiu;

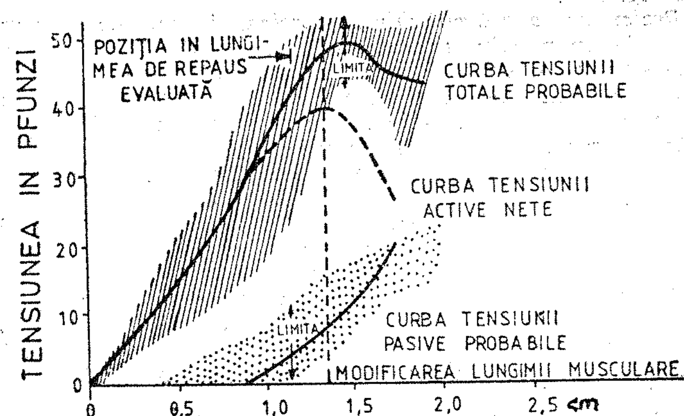


Fig. 461. Relația izometrică lungime-tensiune.

c) **contracţia în alungire** este un al treilea tip de contracţie, care apare atunci când forţa ce se opune mişcării depăşeşte forţa musculară şi întinde muşchiul.

În ce priveşte dezvoltarea musculaturii, contracţiile izometrice au ca rezultat creşterea volumului şi greutăţii musculare (în consecinţă, a forţei), în timp ce în contracţiile izotonice forţa se modifică foarte puţin.

19.3.3.2. **Forţa musculară**

Tracţiunea maximă pe care o poate dezvolta un muşchi contra unei rezistenţe defineşte forţa musculară, variabilă între 3,6—10 kg/cm² la tracţiunea transversală (de la 13 la 48 de ani).

Legată în principal de puterea contractilă a muşchiului, forţa este direct dependentă de suprafaţa de secţiune, dispoziţia paralelă a fibrelor musculare, viteza de contracţie raportată la sarcină, temperatură, gradul de oboseală şi starea de nutriţie.

Alături de aceşti factori, forţa de contracţie este dependentă de lungimea normală a muşchiului în poziţia sa de alungire maximă, ca şi de caracteristicile mecanice ale sistemului de pârghii osoase (modul de inserţie a muşchilor, structura articulaţiei).

Asupra unora dintre factorii urmăriţi se impun câteva precizări:

a) *Lungimea iniţială a muşchiului.* Lungimea normală a unui muşchi în poziţia de întindere maximă corespunde forţei maximale de contracţie. Atât scurtarea progresivă, cât şi alungirea peste limite normale alterează forţa de contracţie.

Această constatare atrage atenţia asupra existenţei unei lungimi iniţiale optime, care corespunde lungimii „naturale" sau lungimii de repaus a muşchiului.

Până la acest punct, forţa de contracţie creşte proporţional cu alungirea, peste el începe să scadă, conform unei curbe de relaţie lungime-tensiune (fig. 462).

b) *Rezistenţa opusă muşchiului (sarcina) şi viteza de scurtare.* Forţa exercitată de un muşchi în contracţie este exprimată de relaţia dintre viteza de scurtare şi sarcină. În cazul unui muşchi izolat, viteza de contracţie este cu atât mai mare, cu cât rezistenţa opusă este mai mică şi diminuează progresiv când sarcina sau rezistenţa cresc. Viteza este maximă când sarcina este zero, iar, în cazul în care aceasta depăşeşte posibilităţile de ridicare, viteza devine 0, dezvoltându-se o tensiune izometrică maximă.

Limitările anatomice ale articulaţiilor, inserţiile mecanice pe pârghiile osoase, ca şi rezistenţa muşchilor antagonişti modifică mult gradul de scurtare şi forţa dezvoltată în contracţie.

Astfel, în afară de influenţa sarcinii şi vitezei de mişcare, forţa musculară dezvoltată depinde de lungimea braţului de pârghie, lungimea braţului de rezistenţă, inerţia, unghiul de tracţiune al muşchiului în raport cu pârghia, gradul lui de întindere, acţiunea muşchilor sinergici şi antagonişti.

c) *Adaptarea forţei de contracţie.* În cadrul eforturilor voluntare, forţa de contracţie musculară poate fi modificată prin sumarea spaţială

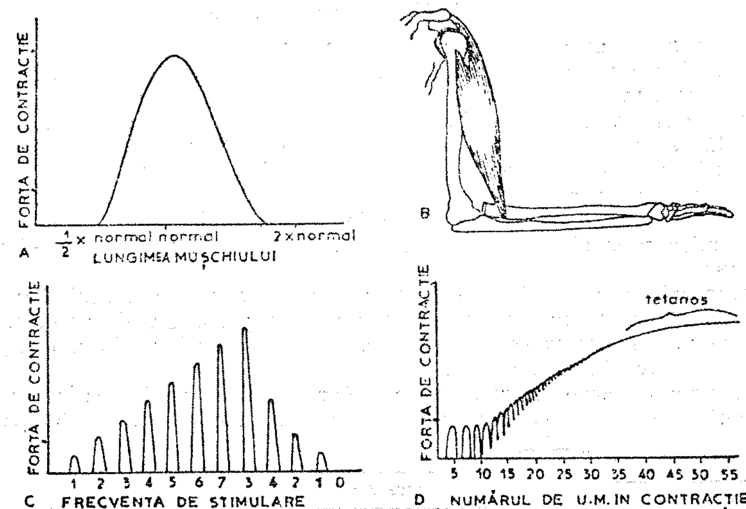


Fig. 462. Mecanisme de creştere a forţei musculare. *A:* Lungimea iniţială a muşchiului. *B:* Sistemul de pârghii osoase. *C:* Sumarea unităţilor motorii. *D:* Sumarea progresivă (în valuri) a contracţiilor, prin creşterea frecvenţei de stimulare (Guyton, 1974).

sau temporală a unităţilor motorii. Intrarea asincronă în acţiune a unităţilor motorii evită apariţia contracţiilor de tip secusă musculară şi permite fluenţa mişcărilor lente.

Când forţa este menţinută constantă în timpul unui efort prelungit, are loc un proces de activare a SNC, determinând o mai bună sincronizare şi o mobilizare optimă a unităţilor motorii.

d) *Evaluarea forţei şi travaliului muscular.* Forţa poate fi calculată prin înmulţirea suprafeţei de secţiune a muşchiului (exprimată în cm² — Sf) cu lungimea fibrelor din timpul scurtării (exprimată în metri — S) şi înmulţită cu 10:

$$F = Sf \times S \times 10$$

Travaliul muscular poate fi determinat din raportul între forţa dezvoltată supra deplasarea respectivă (în care forţa este echivalentă cu sarcina care trebuie deplasată), forţa fiind egală cu masa înmulţită cu acceleraţia.

Valoarea absolută a forţei musculare a unui organism nu poate fi măsurată, dat fiind multiplii factori de care depinde.

În schimb, cuplul exercitat asupra unei articulaţii poate fi apreciat prin variate dispozitive, ca: dinamometre, tensiometre, ergografe, cicloergometre şi alte tehnici care fac obiectul unor metode de explorare funcţională neuro-motorie.

19.3.3.3. Oboseala musculară

Oboseala diminuează excitabilitatea, puterea și durata în timp a contracției musculare, prin scăderea numărului de unități motorii antrenate în actul motor.

De asemenea, amplitudinea fiecărei contracții este diminuată de oboseală, atât prin scăderea numărului de fibre musculare stimulate, cât și prin reducerea capacității de scurtare a fiecărei fibre.

Alături de semnul caracteristic al oboselii musculare, definit prin diminuarea reversibilă a activității sale, se poate adăuga diminuarea preciziei mișcărilor și apariția unei tremurături (consecință a oboselii nervoase).

Oboseala musculară este favorizată de o depășire a limitelor normale de activitate musculară printr-un efort prelungit și susținut. Cât privește prevalența mecanismului nervos sau muscular (chimic) al oboselii, discuțiile rămân deschise.

O primă teorie acordă fenomenelor chimice (epuizarea rezervelor energetice și creșterea deșeurilor acide: acid lactic) rolul principal în

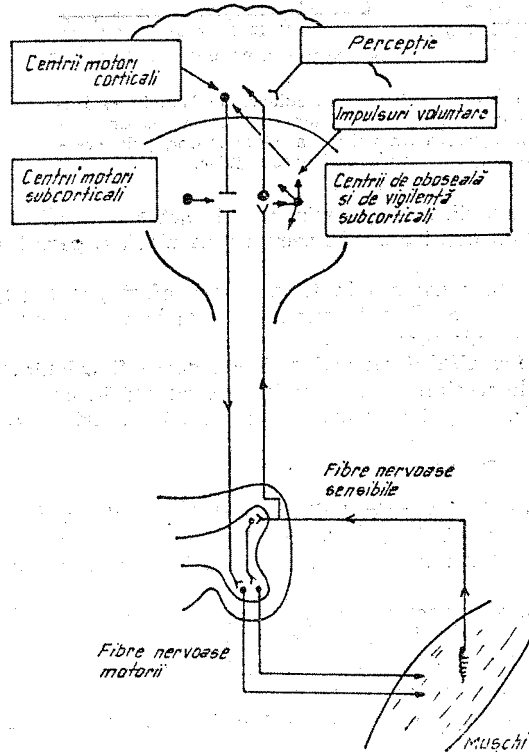


Fig. 463. Mecanisme ale oboselii musculare: teoria nervos-centrală (după Grandjean).

diminuarea randamentului mușchiului obosit, considerând că unele modificări electrice din mușchi și nerv sunt secundare.

Teoria nervoasă consideră că la nivelul scoarței cerebrale oboseala musculară este resimțită sub forma unei senzații specifice, care are drept consecință diminuarea numărului și frecvenței descărcărilor în neuronii motori (fig. 463).

Lucrurile se complică dacă ținem seama că mușchiul obosit prin contracții voluntare răspunde prin contracții la stimulare electrică directă a nervului său motor. În plus, mușchiul obosit prin excitații directe sau indirecte își reia activitatea mai repede în mediu alcalin, prin administrare de adrenalină sau excitarea nervilor simpatici (fenomenul Orbelli).

Observațiile constatate sugerează o succesiune diferită în apariția fenomenului de oboseală: primii sunt afectați neuronii motori din scoarță, apoi placa neuro-musculară și în cele din urmă mușchiul propriu-zis. Toate acestea pledează pentru un mecanism complex, în care fenomenul de oboseală este o rezultantă a ansamblului de modificări biofizice și chimice apărute la diversele relee ale dispozitivului motor neuro-muscular.

19.3.4. METABOLISMUL MUSCULAR

Atât activitatea bazală, de refacere a structurilor funcționale celulare prin biosinteză, cât și activitatea tonică necesită un consum energetic permanent pe seama unui aport adecvat de O_2 și substanțe bogate în energie (glucide și lipide).

19.3.4.1. Consumul de oxigen

Celula musculară consumă o cantitate considerabilă de O_2, care este stocat intracelular pe o cromoproteidă sarcoplasmatică (mioglobină). Aceasta îl fixează reversibil într-o cantitate de 350 ml în raport cu rezerva totală de 1 000 ml existentă în organism (600 ml în sânge și 50 ml intratisular).

Evaluarea simultană a lucrului mecanic al unui mușchi în activitate (W) și a consumului de O_2 pe baza căruia se calculează energia calorică eliberată (Q) permite calcularea randamentului activității musculare (coeficient de activitate utilă W/Q).

Acesta are o valoare de 20—30%, fiind realizat la temperatura corpului printr-un proces chimiodinamic și nu termodinamic (care ar necesita o temperatură de peste 100 grade Celsius). Astfel, mușchiul reprezintă o mașină termică ideală în care energia chimică se transformă direct (nu prin intermediul căldurii) în energie propulsoare contractilă și în alte forme de energie (electrică, termică, osmotică).

19.3.4.2. Substratul energetic

În activitatea normală, de repaus și efort moderat, 2/3 din energie este asigurată de lipide și 1/3 de glucide, pentru ca, în efortul susținut, majoritatea energiei să fie furnizată pe seama glucidelor.

În eforturile epuizante și de scurtă durată (metabolism de tip anaerob), activitatea musculară este întreținută pe seama glucozei, în calitate de carburant energetic esențial, în timp ce lipidele sub formă de AGL

sunt utilizate în efortul prelungit de intensitate moderată, în care oxigenul este pe deplin disponibil pentru catabolizarea oxidativă a acizilor grași la nivelul mitocondriilor.

Problema consumului suplimentar de oxigen din perioada recuperării nu este pe deplin elucidată; se știe că aceasta nu are nici o legătură cu reconstituirea glicogenului muscular sau procesele de eliminare a acidului lactic rezultat din activitatea musculară.

19.3.4.3. Formarea și stocarea compușilor fosfat-macroergici

Specializată pentru producerea lucrului mecanic, fibra musculară striată își asigură energia necesară activității contractile prin scindarea în special a ATP.

Fosfocreatina este considerată un rezervor important de grupări fosfat-macroergice necesare menținerii concentrației de ATP pentru aportul direct de energie. Acesta se reface ulterior pe seama glicolizei predominant aerobe.

Intensitatea reacțiilor glicolizei în metabolismul muscular explică abundența în sarcoplasmă a unor enzime implicate în acest proces: fosforilazele a și b, fosfoglucomutaza, fosfofructokinaza, aldolaza, trifosfat izomeraza, fosfogliceraldehid dehidrogenaza etc. Alte enzime implicate în ciclul Krebs și în procesele de oxido-reducere sunt localizate în mitocondriile fibrelor musculare (sarcozomi).

Menționăm un grup de enzime specializate în transferul grupărilor fosfat cu rol important în metabolismul muscular: ATPaza, miokinaza și creatin fosfokinaza, ale căror implicații sunt tratate pe larg în manualele de biochimie.

Cât privește localizarea și originea ATPazelor musculare, una ar fi asociată miozinei la nivelul extremităților punților transversale și alta ar fi atașată unei proteine ce conține fosfolipide și are localizare sarcoplasmatică.

Un fapt important de semnalat este că mușchiul nu conține glucozo-6-fosfatază, fapt ce explică lipsa intervenției directe a țesutului muscular în reglarea glicemiei.

În repaus, mușchiul degajă o cantitate de căldură, care exprimă energia chimică necesară menținerii structurilor moleculare ale aparatului contractil și sarcoplasmatice, precum și polarizarea membranelor excitabile.

19.3.5. TROFICITATEA MUSCULARĂ

Stimularea permanentă a nervului prin influxurile nervoase centrale sau pe cale electrică menține țesutul muscular într-o stare de funcționare și troficitate direct legate de nivelul activității locomotorii a organismului.

Influențe tonice slabe sunt suficiente pentru menținerea mușchiului într-o stare normală, în timp ce dispariția influxului nervos de la nivelul medular sau nervos central antrenează în scurt timp o atrofie a fibrelor musculare.

Cu cât un mușchi funcționează mai mult, cu atât cresc forța și dimensiunile sale.

Contracția izometrică, de intensitate suficientă pentru a influența antrenamentul, își găsește energia într-un mecanism anaerob, irigația mușchiului într-o astfel de contracție fiind puternic diminuată sau chiar suprimată, ceea ce afectează aportul normal de O_2. Totuși, astfel de exerciții cresc puterea mușchilor interesați prin creșterea puterii contractile a fiecărei fibre, dar nu se știe dacă aceasta rezultă din mărirea de volum pe seama creșterii sarcoplasmei, a numărului sau dimensiunii miofibrilelor.

Exercițiile izotonice solicită mecanismele transportoare de O_2 pentru favorizarea hipertrofiei mușchilor, durificării lor, fără să modifice semnificativ forța musculară.

Hipertrofia musculară este însoțită, în general, de o creștere a eficienței contracției musculare.

Hipertrofia rezultă în urma activității musculare intense, chiar dacă această activitate se exercită doar câteva minute pe zi (ca în cazul exercițiilor zilnice de gimnastică).

La nivelul mușchiului hipertrofiat s-a identificat o cantitate mai mare de glicogen, substanțe lipidice și alte nutrimente de rezervă.

Se pare că procesele de excitare nervoasă ar facilita transportul de nutrimente prin membrana fibrei musculare, de unde și rolul trofic al proceselor fizioterapeutice de stimulare electrică a unor grupe musculare afectate prin leziuni nervoase în vederea recuperării și păstrării integrității funcționale.

19.4. POSTURA ȘI LOCOMOȚIA UMANĂ

Datorită continuei perfecționări a aparatului locomotor, pe de o parte, și a sistemului nervos, pe de altă parte, organismele animale au ajuns să dispună de posibilități din ce în ce mai complexe de statică și locomoție.

Corpul uman a suferit în această evoluție modificări morfo-fiziologice substanțiale, permițându-i trecerea la postura și locomoția bipedă, în care stațiunea verticală a schimbat complet cadrul de relație socio-biologică între om și mediul înconjurător.

Definirea posturii și locomoției umane este determinată în acest sens de capacitatea aparatului locomotor de a menține stațiunea verticală bipedă (funcția de postură și echilibru) și de a deplasa diferitele sale segmente și întregul corp (funcția kinetică), ambele funcții fiind realizate prin participarea componentelor musculo-osteo-articulare.

Cele două funcții sunt inseparabile și se condiționează reciproc, astfel încât orice postură se menține sau se schimbă printr-o mișcare, după cum și orice mișcare pornește de la o postură armonioasă și perfect coordonată. Condiționarea lor reciprocă este perfect reflectată în evoluția ontogenetică a posturii și locomoției umane. Separarea lor va fi făcută doar din punct de vedere didactic, urmărindu-se o mai bună sistematizare și prezentare a datelor.

19.4.1. MECANISME GENERALE ALE POSTURII

Pornind de la constatarea că orice activitate motorie începe dintr-o anumită poziţie (postură) şi se termină în alta, descifrarea mecanismelor generale ale locomoţiei nu se poate concepe fără cunoaşterea prealabilă a celor de poziţionare statică sau postură.

Termenul de „poziţie", în sensul său fiziologic, desemnează o anumită orientare a corpului în spaţiu (de exemplu, staţiunea bipedă) sau a unor părţi din corp în raport cu altele (de exemplu, braţul întins). Amintim, spre exemplu, poziţiile fiziologice de clinostatism (decubit dorsal şi ventral) sau de ortostatism (staţiunea verticală). La acestea se adaugă diverse poziţii (stând pe un picior, pe genunchi, ghemuit, şezând, stând pe mâini sau sprijinit culcat), întâlnite obligatoriu în executarea unor activităţi motrice sau impuse în diverse exerciţii de cultură fizică.

Poziţii particulare pot fi observate în diverse boli în care corpul afectat se găseşte în atitudini antalgice sau create de procesul patologic în plină evoluţie.

Mijloacele kineziterapeutice actuale, asociate diverselor procedee electro- şi mecanofizice ce au ca scop recuperarea unor defecţiuni ale diferitelor segmente ale aparatului locomotor, intră în preocuparea centrelor de reeducare şi recuperare funcţională şi presupun o cunoaştere amănunţită a elementelor de postură şi locomoţie.

Mai mult, înainte de utilizarea recuperării se impune evitarea apariţiei unor deformări în statica şi locomoţia umană prin utilizarea poziţiilor corecte în diverse condiţii de muncă.

Studiul acestor poziţii şi obţinerea unui randament maxim al muncii prestate fac obiectul unei ştiinţe relativ tinere pe plan mondial, cunoscută sub numele de *ergonomie*. Aceasta furnizează principiile generale privind organizarea muncii şi a locurilor de muncă, poziţiile fiziologice direct legate de o funcţionare optimă a aparatului locomotor uman, proiectarea adecvată a utilajelor implicate în procesul producţiei.

Adesea, menţinerea poziţiei se găseşte în conflict cu forţa gravitaţională (staţiunea bipedă) şi acest fapt pune în joc mecanisme de conservare a echilibrului şi restaurare a sa în cazul perturbării, încât mecanismele care stau la baza realizării posturii sunt implicate cu cele ale menţinerii echilibrului static şi dinamic.

19.4.1.1. Criterii anatomo-biomecanice şi fiziologice ale stării de postură

În studiul unei anumite poziţii de fond se va respecta obligatoriu tratarea următoarelor probleme: descrierea generală a poziţiei; segmentele intrate în joc; baza de susţinere şi centrul de greutate; unghiul de stabilitate şi dispozitivele de echilibru; grupele musculare principale, ca dispozitive active, alături de mijloacele de stabilizare pasivă şi acţiunea pârghiilor osteo-articulare, ca dispozitive pasive ale aparatului locomotor. Se pot adăuga la această analiză şi diversele activităţi locomotorii şi statice în care aceste poziţii ar fi implicate cu maximum de eficienţă.

Descrierea poziţiei diferitelor segmente. Fiecare stare posturală impune o descriere a poziţiei segmentelor implicate şi a raporturilor dintre ele, precizându-se în grade unghiurile unui segment faţă de celălalt, precum şi planurile (orizontal, frontal, sagital) în care se găsesc acestea în poziţiile de flexie, extensie, rotaţie, abducţie sau adducţie, supinaţie sau pronaţie etc.

Baza de susţinere (poligonul de sustentaţie). Este o suprafaţă geometrică variabilă, delimitată fie de marginile exterioare, fie de punctele prin care segmentele corpului omenesc iau contact cu solul.

În unele situaţii, poate fi practic redusă la un punct (sprijinul pe vârful piciorului din balet) sau la o linie (patinajul sau mersul pe sârmă). Menţinerea echilibrului devine cu atât mai dificilă, cu cât baza de susţinere îşi diminuează suprafaţa.

Poziţia centrului de greutate. Determinarea acesteia se face luând în consideraţie locul centrului de greutate şi greutatea fiecărui segment în parte.

Spre exemplu, la un individ cu o greutate totală de 58,71 kg, pentru segmentul de trunchi cu o greutate de 25,6 kg poziţia mijlocie a centrului de greutate a acestuia este localizată la nivelul feţei anterioare a vertebrei L_1.

Cunoscând poziţiile mijlocii ale centrelor de greutate şi greutatea a două segmente vecine izolate, se poate găsi centrul de greutate al ambelor segmente reunite. Plasarea lui se află pe linia dreaptă care uneşte centrele de greutate parţiale la o distanţă de acestea invers proporţională cu greutatea segmentelor considerate (fig. 464).

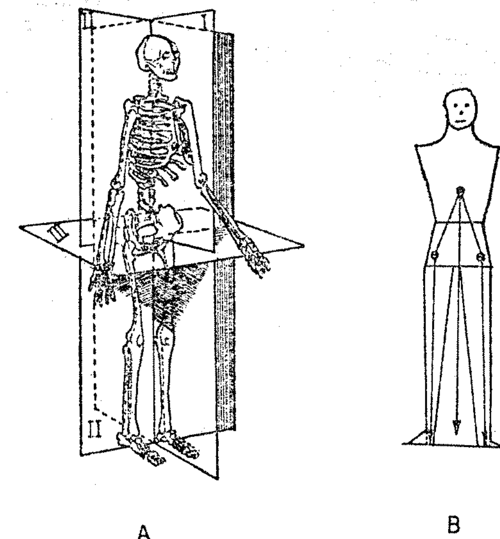


Fig. 464. Poziţia ortostatică bipedă. *A:* Planuri de orientare: (I) medio-sagital; (II) frontal; (III) transversal (orizontal). *B:* Proiecţia centrului de greutate în poligonul de susţinere (Kendall).

Prin combinarea din aproape în aproape a centrelor de greutate ale diferitelor părţi ale corpului, se poate găsi poziţia centrului de greutate al întregului corp aflat într-o poziţie oarecare.

Unghiul de stabilitate. Este format de proiecţia centrului de greutate cu dreapta care îl uneşte cu marginea bazei de susţinere. Cu cât acest unghi este mai mare, cu atât stabilitatea devine mai mare. Teoretic, unghiul de stabilitate este cu atât mai mare, cu cât centrul de greutate este situat mai jos, iar baza de susţinere mai mare. Practic, acest unghi nu are o valoare indicativă absolută, proiecţia centrului de greutate deplasându-se pe diversele puncte ale suprafeţei bazei de susţinere.

Mecanisme posturale. Diverse poziţii sau stări posturale se menţin datorită travaliului static al grupelor musculare, prin contracţiile lor izometrice, declanşate şi reglate prin reflexele de postură (vezi activitatea reflexă a măduvei spinării).

Unul din reflexele esenţiale în menţinerea posturii şi echilibrului este reflexul de extensie (miotatic), dezvoltat în particular la nivelul muşchilor extensori (posturali). Mecanismele de postură reflexe şi de echilibru sunt provocate de stimuli de origine diferită, informaţiile fiind primite de la organele proprioceptive ale urechii interne (labirintice) privind poziţia capului în spaţiu, de la proprioceptorii musculaturii gâtului asupra poziţiei capului faţă de trunchi, de la proprioceptorii musculaturii trunchiului şi membrelor (fusurile neuro-musculare) asupra poziţiei membrelor în spaţiu, de la receptorii retinieni vizuali asupra poziţiei întregului corp faţă de corpurile înconjurătoare şi de la exteroceptorii cutanaţi care intră în contact cu punctele de sprijin ale corpului pe sol sau cu obiectele înconjurătoare (vezi funcţiile senzitive ale SNC) (fig. 465).

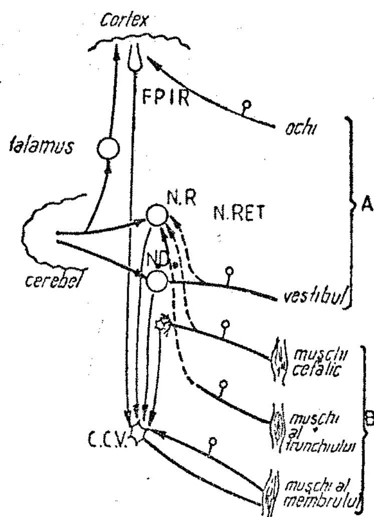


Fig. 465. Mecanisme tonigene generale. *A:* Elemente receptoare (senzitivo-senzoriale). F.PIR., fasciculul piramidal. N.R., nucleul roşu. N.RET., nucleul reticulat. N.D., nucleul dinţat. *B:* Elemente de execuţie (neuro-motorii) C.C.V., centrii coordonatori ventrali. (Guyton, 1974).

Toate aceste informaţii ajung la diferite etaje ale axului cerebrospinal (măduvă, trunchi cerebral, nucleii cenuşii centrali, scoarţă cerebrală şi cerebel), declanşând o serie de reacţii care pot fi sintetizate în: reacţii statice locale, reacţii statice segmentare şi reacţii statice generale (după Magnus). Acestea dirijează întreg travaliul static general în

vederea menţinerii poziţiilor adecvate impuse de anumite circumstanţe (vezi reglarea generală a posturii şi locomoţiei). Deşi elementul de bază în mecanismul posturii este reflex, participarea centrilor superiori corticali este indispensabilă, cum o dovedeşte, de altfel, imposibilitatea staţiunii verticale în cazul pierderii conştienţei (vezi funcţiile motorii ale SNC).

După cum s-a mai precizat, menţinerea poziţiilor (posturii) nu este posibilă fără menţinerea echilibrului corpului, care rezultă tot din intrarea în acţiune a reflexelor posturale.

Conform legii echilibrului, starea de echilibru se realizează atunci când proiecţia verticală a centrului de greutate al corpului cade în interiorul bazei de susţinere. Stabilitatea poziţiei este cu atât mai mare, cu cât proiecţia centrului de greutate este mai apropiată de centrul bazei de susţinere. Poziţia anormală a capului în spaţiu modifică percepţiile senzoriale la nivelul retinei şi labirintului, determinând reflexe de redresare a muşchilor cefei, care readuc capul şi, succesiv, corpul în poziţie normală. Astfel, mecanismul de echilibru intricat cu cel de postură pune în joc o mare parte a musculaturii scheletice şi numeroşi centri ai sistemului nervos central (vezi reglarea tonusului de postură, analizori şi SNC).

Grupele musculare posturale principale. Practic, la realizarea şi menţinerea oricărei poziţii intervin toate grupele musculare ale corpului, dar cu precădere grupul extensorilor intervine şi cu efectuarea unui travaliu static. Toate grupele agoniste şi antagoniste acţionează ca nişte cupluri de forţă, neutralizându-se reciproc, însă, întotdeauna, în fiecare poziţie intră în acţiune cu predominanţă anumite grupe musculare, particulare în realizarea acelei posturi.

Mijloacele de stabilizare pasivă şi participarea pârghiilor osteo-articulare. În realizarea posturii există o colaborare strânsă între dispozitivul activ muscular şi cel pasiv tendino-ligamento-osteo-articular. Astfel, dintre mecanismele de stabilizare pasivă, un rol deosebit revine echilibrului intrinsec al coloanei vertebrale, capsulei şi ligamentelor unor articulaţii hiperextinse, punerea sub tensiune a fasciilor şi aponevrozelor sau intrarea în contact a unor segmente osoase care blochează mişcarea.

În baza principiilor biomecanicii şi anatomiei funcţionale, în cadrul lanţurilor cinematice închise (membrele pe care se sprijină corpul în menţinerea poziţiei respective), pârghiile osteo-articulare acţionează ca pârghii de gradul I, de sprijin; în cadrul lanţurilor cinematice deschise (membrele libere, fără sprijin), pârghiile osteo-articulare acţionează ca pârghii de gradul III, de viteză.

19.4.2. POZIŢIA ORTOSTATICĂ BIPEDĂ

Trecerea la staţiunea bipedă şi plantigradă a omului primitiv a reprezentat unul din primele salturi care l-a diferenţiat de antropoide. Regiunea lombo-sacrată a devenit locul principal de întâlnire a două

forțe cu acțiune contrarie, care mențin corpul în poziție de echilibru: pe de o parte, greutatea masei corporale, ca forță tinzând să coboare centrul de greutate, și, pe de alta, forța musculară și cea ligamentară, care tind să-l mențină într-o poziție adecvată necesităților de viață.

În stațiunea bipedă, centrul de greutate este localizat la încrucișarea planului dorso-sacral, care trece prin partea superioară a celei de-a doua vertebre lombare (L_2), cu planul medio-frontal.

Văzut din față, firul cu plumb se suprapune planului medio-sagital și cade în mijlocul bazei de susținere, reprezentată de o suprafață trapezoidală, limitată de marginile externe ale plantelor.

În sprijinul biped, centrul de greutate principal mai are doi centri secundari, plasați în mijlocul articulațiilor coxo-femurale, astfel încât proiecția lor cade în zonele plantare undeva mai la mijloc și mai înapoia lor.

Aparatul locomotor al omului s-a adaptat, astfel, în stațiunea bipedă poziției ortostatice, considerată ca fundamentală pentru statica și dinamica lui. Această poziție a deplasat în primul rând acțiunea gravitației asupra membrelor superioare. Obligația impusă picioarelor și gambelor de a suporta greutatea corpului a dus la dezvoltarea și întărirea acestor elemente. Pelvisul s-a adaptat, de asemenea, la stațiunea verticală, deși într-o manieră incompletă, în timp ce trunchiul a suferit o angulație la nivelul articulației lombo-sacrate, care reprezintă o zonă de extremă slăbiciune pe plan mecanic.

În plus, apar modificări structurale ale organelor de susținere, în special așezarea traveelor osoase, care s-au orientat în direcție verticală, după liniile principale de forță ce acționează vertical asupra corpului omenesc.

Modificările morfologice din această evoluție au antrenat și schimbări corespunzătoare la nivelul sistemului nervos central, legate de menținerea echilibrului postural în fața forțelor gravitaționale, modificând în aceeași măsură comportamentul biologic printr-o largă viziune câștigată odată cu trecerea la stațiunea bipedă.

Mecanisme posturale ortostatice. Ca rezultat al unui ansamblu de reflexe posturale și de redresare, poziția ortostatică este menținută prin dispozitivele de reglare posturală menționate anterior, pe baza informațiilor primite de la proprioceptorii musculari, tendinoși, ligamentari și articulari (gradul de tensiune, întindere și presiune), de la receptorii labirintici și cei retinieni, care înștiințează creierul asupra poziției corpului în fiecare moment (vezi analizorii, mecanismele de reglare posturală).

Ca mijloc activ de stabilizare ortostatică pe baza reflexului miotatic (dezvoltat în special la nivelul mușchilor extensori), mecanismul de menținere a stațiunii bipede se realizează prin rezistența opusă greutății corpului, care tinde să flecteze genunchii și șoldurile. Aceasta atrage după sine întinderea extensorilor, stimularea fusurilor neuro-musculare, contracția reflexă a extensorilor care fixează genunchii, restabilind poziția ortostatică. În stațiunea verticală bipedă, forței greutății corpului i se opun nu numai forța activă a mușchilor, ci și cea pasivă a formațiunilor capsulelor ligamentare și a dispozitivului osteo-articular în ansamblul său.

Ca mijloc pasiv de stabilizare ortostatică, acesta acționează prin pârghiile de gradul I ale membrelor inferioare, ca lanțuri cinematice închise, iar prin cele de gradul III ale membrelor superioare, ca lanțuri cinematice deschise, intervenind în mod complementar la realizarea celor mai diverse acte motorii particulare poziției bipede.

Numeroase cercetări privind stațiunea verticală au putut demonstra că un om echilibrat convenabil în poziție verticală prezintă o activitate musculară scăzută la nivelul trunchiului și al coapselor. Explicația acestor constatări surprinzătoare stă în dispoziția scheletului, ligamentelor și părților moi, în așa fel încât un echilibru tranzitoriu și instabil poate fi asigurat în mod pasiv. Aportul acestuia poate suplini parțial sau total stabilitatea creată de dispozitivul activ muscular în unele cazuri patologice, cum ar fi paraliziile poliomielitice. Această poziție verticală pasivă nu poate fi menținută și subiectul ar cădea dacă nu ar interveni activitatea musculară (un paraplegic nu poate sta în picioare). De îndată ce intervine o pierdere de echilibru apar reacțiile musculare compensatoare complexe care să-l restabilească; în acel moment, contracția musculară încetează, până la apariția unui nou dezechilibru.

Un om în poziție verticală pasivă poate cădea în orice direcție: înainte, înapoi sau într-o parte. Mușchii care se opun căderii, în special cei din grupul extensorilor, joacă un rol antigravitațional. În funcție de direcția căderii, acest rol antigravitațional îi revine unuia sau altuia din mușchii trunchiului sau membrelor. Atunci când corpul se apleacă în față, extensorii trunchiului și flexorii gambei se contractă cu o forță suficientă pentru a restabili echilibrul, ca urmare a unor reflexe miotatice declanșate și coordonate de un veritabil dispozitiv kinestezic cuplat analizatorilor vestibular și vizual. Când, dimpotrivă, corpul se răstoarnă în spate, se contractă marii drepți abdominali și extensorii gambei, în timp ce o înclinare laterală antrenează un răspuns controlateral al oblicilor.

Aceste răspunsuri sunt de origine reflexă și rezultă din influxul provenit, în parte, de la receptorii de întindere din trunchi și membrele inferioare și, în parte, de la receptorii cefalici, mai ales ai ochilor. Se constată apoi că stațiunea verticală cu ochii închiși este puțin stabilă, fiind însoțită de oscilații ale trunchiului. Această observație poate ușor dovedi că aferențele vizuale joacă un rol important în menținerea reflexă a staționării verticale la om.

Aspectele prezentate converg la ideea că reglarea posturii normale la corpul intact depinde, în consecință, de activitatea integrală a tuturor mecanismelor reflexe pe care le-am amintit. Fiecare celulă a cornului ventral este un punct de convergență; la acest nivel se opresc fibrele provenind de la numeroase rădăcini dorsale și cele provenite de la toate nivelurile trunchiului cerebral și ale măduvei spinării. Postura este normală atunci când activitatea acestor căi convergente este coor-

donată în mod convenabil. Menținerea unei poziții și mișcările de adaptare destinate să restabilească echilibrul pun în joc o mare parte a musculaturii scheletice și numeroase zone din axul cerebro-spinal, care vor fi discutate mai pe larg la funcțiile motorii ale SNC. În acest sens, rămâne valabilă afirmația că postura este baza mișcării, astfel încât, prin intermediul acesteia, plecând de la o postură se ajunge totdeauna la o altă postură. Datele prezentate, corelate într-un concept de analiză anatomo-biomecanică, fac obiectul unor preocupări de specialitate ortopedică și recuperațională privind patologia staticii și locomoției umane, ele fiind tratate pe larg în cadrul acestor discipline.

19.4.3. MECANISMELE GENERALE ALE LOCOMOȚIEI

Impusă de interacțiunea permanentă și sub cele mai diverse forme cu mediul înconjurător, mișcarea corporală în ansamblu sau a diferitelor sale segmente reprezintă unul din mijloacele principale de relație și adaptare continuă a organismului la condițiile mereu schimbătoare ale mediului. Implicit, se poate explica astfel gradul înalt de diferențiere a mișcării în evoluția animală, care este particulară fiecărei specii conform cu modul său de viață, fapt evidențiat și în cadrul dezvoltării motorii din viața intrauterină. Încă din acest stadiu, ființa umană are reflexul absolut al necesității de a se mișca.

Nou-născutul vine pe lume cu o activitate motorie de bază și o dotare în mișcări dezordonate care, ulterior, se vor putea individualiza în raport cu evoluția sa.

În primele săptămâni de viață, nou-născutul prezintă chiar un „mers automat tip primar", în cazul când este susținut de axile. Acesta dispare și reapare abia către sfârșitul primului semestru sau chiar al primului an de viață, sub forma unui automatism condiționat. În tot acest interval, se instalează o stare de astazie, caracterizată prin absența echilibrului în poziție ortostatică. Când stațiunea bipedă este pe deplin câștigată, la 4—5 ani, se poate vorbi de un început al educației motorii.

În acest caz, schemele motorii în vederea însușirii unor mișcări elementare, legate de universul încă limitat al copilului care se dezvoltă în cursul primilor 3 ani de viață, sunt condiționate de forțele gravitaționale, în particular, și de mediul înconjurător (spațiu, suprafață, obiecte), în general.

19.4.3.1. Noțiuni generale de dinamică și cinematică locomotorie

Locomoția — deplasarea, mișcarea în sens biomecanic — apare ca o modificare a poziției corpului, în general, sau a unor părți din acesta, în particular. Apelând la principiile mecanicii în analiza funcției de locomoție, se pleacă de la tratarea aspectelor dinamice și cinematice ale acesteia. Studiul dinamic al genezei mișcării este legat de forțele care colaborează la realizarea cuplului de mișcare, cât și de factorii de care depinde dezvoltarea acestor forțe.

Studiul cinematic se referă la stabilirea reperelor de mișcare, a direcțiilor și amplitudinii acestora în diverse planuri și în raport cu diferite axe biomecanice, cât și a diferite cupluri și lanțuri cinematice dezvoltate la nivelul aparatului locomotor.

Analiza dinamică și cinematică a locomoției este completată cu enunțarea unor principii generale de biomecanică morfo-funcțională.

Biodinamica locomoției. Mișcările care realizează locomoția corpului omenesc sunt rezultatul acțiunii combinate a unui ansamblu de componente biomecanice active și pasive, care fac parte integrantă din alcătuirea aparatului locomotor. În acest sens, activitatea statică posturală, cât și cea dinamică locomotorie sunt asigurate de intrarea în joc, pe de o parte, a unor elemente anexate aparatului locomotor (receptori, nervi, centri nervoși) și, pe de alta, a unor componente proprii ale acestuia (mușchi, pârghii osoase, articulații).

Realizarea actului motor propriu-zis impune participarea obligatorie a tuturor componentelor amintite, iar finalizarea și specificitatea acestuia sunt condiționate de ordinea succesiunii în timp a unor evenimente informaționale și efectoare, începând cu mesajul senzitiv, mesajul motor (voluntar sau reflex), contracția musculară și terminând cu mobilizarea sau fixarea pozițională a componentelor osteo-articulare.

Astfel, o mișcare poate fi declanșată voluntar printr-un mesaj senzitiv, particular vizual, care inițiază suita ulterioară de evenimente în ordinea amintită. În cazul unei mișcări reflexe, de redresare, are loc o antrenare inițială a componentelor osteo-articulare, cu solicitarea ulterioară a receptorilor de întindere fusali și tendinoși declanșatori ai unui mesaj senzitiv inconștient, urmat de succesiunea celorlalte evenimente în ordinea citată mai sus, până la mobilizarea sau fixarea pozițională favorabilă actului motor impus.

O parte din evenimentele amintite (geneza și conducerea mesajului senzitiv și a celui motor) este tratată în cadrul funcțiilor senzitive și motorii ale SNC; în acest context, se vor face doar referiri strict legate de interacțiunile lor în organismul luat ca un tot unitar. Din acest punct de vedere, se revine asupra unor aspecte privind contracția musculară în organism, ca principală forță motrice, alături de acțiunea pârghiilor osoase și mobilizarea osteo-articulară, ca elemente mecanice definitorii ale funcției locomotorii.

Coordonarea acțiunilor musculare în locomoție. Fie că sunt implicați în realizarea mișcărilor voluntare, semivoluntare sau reflexe, în exercitarea unui act motor intervin, în afara mușchilor principali (agoniști), și alte grupe musculare, din care deosebim:

— *motorul primar* este mușchiul care controlează efectuarea continuă și gradată a mișcării conform legii Sherrington (vezi SNC);

— *mușchii de fixare* susțin segmentul în poziția cea mai utilă, conferind forța mișcării;

— *mușchii neutralizatori* sunt antagoniștii care suprimă mișcarea secundară a „motorului principal", intervenind după terminarea mișcării. Interacțiunea dintre mușchii sinergici și antagoniști mărește suplețea și

precizia mişcării, care creşte odată cu creşterea numărului de muşchi antrenaţi în mişcare. Cu cât relaxarea antagoniştilor este mai mare, cu atât mişcarea este mai rapidă şi mai puternică. Cu cât direcţia tracţiunii se îndepărtează de normală, cu atât este mai important rolul sinergicilor în controlul orientării. Astfel, problema intervenţiilor musculare în actul motor devine şi mai complexă, ţinând seama atât de funcţionarea globală sau zonală a unora din muşchi, cât şi de participarea coordonată a unor lanţuri de grupe musculare. Acestea, prin acţiuni armonice sincronizate într-o anumită succesiune, dezvoltă întreg ansamblul de mişcări particulare unei anumite activităţi motorii, în vederea menţinerii unei poziţii, sau executării unei deplasări ori a unui travaliu în cele mai variate circumstanţe.

Ca dispozitiv activ al aparatului locomotor, muşchii scheletici asigură diversele activităţi ale acestuia prin capacitatea lor de contracţie de tip *izotonic* sau *izometric*, producând fie deplasări ale pârghiilor pasive osoase în contextul unor mişcări, fie menţinerea unei anumite poziţii a acestora în cadrul activităţii posturale. În timp ce, în condiţiile întregului organism, contracţiile sunt obţinute în majoritatea cazurilor de ambele tipuri şi în special sub forma lor fuzionată de secuse multiple — cunoscute sub denumirea de *tetanos* şi generate prin impulsurile nervoase reflexe sau voluntare, contracţia muşchiului izolat se obţine cu ajutorul excitaţiei directe sau indirecte a preparatului gastrocnemian (de broască). Se pot înregistra în acest caz, cu ajutorul unor miografe, începând de la secusa simplă (izotonică sau izometrică), până la contracţia fuzionată imperfect sau perfect, de durată şi amplitudine diferite, în raport cu felul excitaţiei, durata, amplitudinea şi frecvenţa de aplicare.

Acţiunea pârghiilor osoase. Scheletul poate fi considerat ca o combinaţie de pârghii ce alcătuiesc dispozitivul pasiv osteo-articular al aparatului locomotor.

Tipul, amplitudinea şi forţa mişcărilor sunt guvernate, pe de o parte, de lungimea pârghiilor osoase şi natura articulaţiilor care leagă segmentele mobile, cât şi de dispoziţia, forma şi numărul muşchilor care acţionează asupra acestora, ca şi de sarcinile care trebuie să fie mobilizate.

În acest caz, ca forţă motrice care ar interveni în realizarea mişcărilor poate fi considerată şi acţiunea pârghiilor osoase. Ţinând cont de definiţia lui Lapique, în care „muşchiul este un organ diferenţiat ce produce prin contracţia lui un lucru mecanic", segmentele osoase asupra cărora acesta acţionează se comportă din punct de vedere mecanic asemenea unor pârghii.

Un scurt rapel ne precizează trei puncte de aplicare a forţelor la nivelul pârghiei: două aparţin forţelor statice de sprijin (S) şi rezistenţă (R); al treilea punct aparţine forţei motorii (F) (fig. 466).

La pârghia reprezentată de un oarecare segment osos, sprijinul (S) este reprezentat de axa biomecanică a mişcării sau de punctul de sprijin pe sol; rezistenţa (R) este dată de greutatea corpului sau a segmentului care se deplasează, la care se poate adăuga şi greutatea sarcinii de mobilizat, iar forţa (F) este reprezentată de inserţia pe segmentul osos a muş-

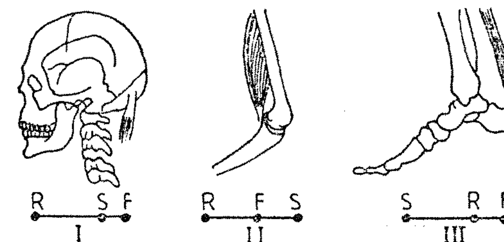


Fig. 466. Exemple de pârghii din corpul omenesc: de gradul I, II, III.

chiului care realizează mişcarea. După raportul de aplicare a acestor trei puncte, pârghiile se clasifică în: pârghii de gradul I (cu sprijinul la mijloc), de gradul II (cu rezistenţa la mijloc) şi de gradul III (cu forţa la mijloc).

Funcţia mecanică a pârghiilor şi extrapolarea lor la nivelul angrenajului osteo-articular se deduce din formula de echilibru:

$$F \times l = R \times r,$$

în care F=forţa, l=braţul forţei, R=rezistenţa şi r=braţul rezistenţei.

De aici, pârghiile de gradul I sunt cunoscute ca pârghii de echilibru, cele de gradul II ca pârghii de forţă, iar cele de gradul III ca pârghii de viteză.

Raportul de distanţă a punctelor de aplicare a celor trei forţe are o deosebită importanţă în mecanica pârghiilor, de gradul III în special. În acest caz, pârghiile în care forţa de aplicare este mai apropiată de punctul de sprijin sunt etichetate ca fiind şi de viteză, iar cele în care aceasta este apropiată de punctul de rezistenţă sunt utilizate ca pârghii de forţă, acţionând însă cu viteze mult mai scăzute.

Mobilitatea dispozitivului articular. Mobilitatea articulară trebuie considerată ca un factor activ care participă la realizarea mişcărilor, imprimând chiar direcţia acestora, astfel încât joacă rolul unei forţe motrice. În acest caz, articulaţiile nu au numai un simplu rol pasiv în executarea mişcărilor, forma lor şi gradul de libertate de mişcare pe care îl oferă reprezentând factori importanţi care dirijează direcţia şi sensul mişcărilor, putând limita, în acelaşi timp, şi amplitudinea acestora.

Din punct de vedere al mobilităţii articulare, pe plan funcţional nu se pot distinge decât două categorii de articulaţii: unele care sunt concepute pentru mişcarea pieselor scheletice (articulaţiile membrelor şi mandibulei), denumite mobile, iar altele care au, dimpotrivă, rol în sudura acestora şi fixitatea lor (articulaţiile oaselor craniene), cunoscute sub numele de articulaţii imobile sau fixe (fig. 467).

Interacţiuni biomecanice externe. La realizarea funcţiei de locomoţie, „forţelor somatice" descrise mai sus (comanda nervoasă motorie, contracţia musculară, acţiunea pârghiilor osoase, mobilitatea articulară) li se opun o serie de factori ai mediului extern cu care aparatul locomotor interacţionează în timpul activităţilor sale specifice.

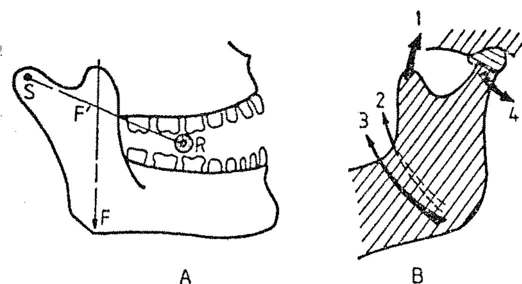


Fig. 467. Dispozitivul masticator temporo-mandibular. *A:* Mandibulă — pârghie de gradul III. *B:* Forțe active musculare. (1) temporal; (2) maseter; (3) pterigoidieni; (4) articulația temporo-mandibulară.

Dintre aceștia, atrag atenția: greutatea corpului impusă de forța gravitațională care tinde să atragă corpul spre pământ, inerția care tinde să prelungească și să mențină o stare dată, presiunea atmosferică ca o componentă a forței gravitaționale, cu rol deosebit pentru menținerea în contact a suprafețelor articulare, rezistența mediului care tinde să se opună mișcării corpului, cât și forța de frecare care interacționează în contactul componentelor corporale cu solul, căreia i se alătură și forța de reacție a suprafeței de sprijin, egală și de sens opus forței gravitaționale.

Spațiul restrâns al expunerii nu permite tratarea mai pe larg a unor astfel de interacțiuni, ele fiind consemnate în diverse alte capitole și aparținând unor domenii de strictă specialitate.

19.4.3.2. Biocinematica locomoției

Analiza cinematică a mișcării pornește de la stabilirea reperelor de mișcare (planuri și axe), a tipurilor, direcțiilor și amplitudinii mișcărilor în raport cu aceste repere, precum și a diferitelor cupluri și lanțuri cinematice care participă la realizarea celor mai diverse activități locomotorii.

Repere biocinematice. Planurile anatomice sunt suprafețe care secționează imaginar corpul omenesc sub o anumită incidență. În raport cu poziția anatomică, se disting trei planuri de referință, perpendiculare unele pe altele.

— *Planul sagital,* numit astfel pentru că este dispus pe direcția suturii sagitale a craniului, pe direcțiile verticală și antero-posterioară. Planul medio-sagital împarte corpul în două jumătăți, dreaptă și stângă.

— *Planul frontal* este denumit astfel deoarece urmează direcția suturii fronto-parietale sau coronare a craniului. Este dispus vertical și împarte corpul într-o parte anterioară și o parte posterioară.

— *Planul transversal* este dispus orizontal și împarte corpul în două părți: superioară și inferioară.

Punctul de intersecție a celor trei planuri reprezintă centrul de greutate al corpului.

Axele biomecanice articulare. Articulațiile mobile (în special diartrozele) pot prezenta unul, două sau chiar trei grade de libertate, corespunzând pentru majoritatea mișcărilor mecanice de rotație cu una, două sau chiar trei axe de mișcare materializată.

Axa de mișcare reprezintă linia situată într-un anumit plan (sagital, frontal sau transversal), în jurul căruia unul din segmentele osoase se deplasează față de celălalt. Uneori, aceasta nu este neapărat fixă, putându-se deplasa odată cu segmentul, încât cunoașterea acestora devine indispensabilă pentru determinarea amplitudinilor articulare de mișcare. Există trei axe fundamentale perpendiculare una pe alta, care corespund planurilor de referință: axa sagitală, axa frontală și axa longitudinală.

— *Axa sagitală* este situată în plan sagital, fiind orientată și dirijată dinainte înapoi; această axă permite mișcări de abducție și adducție în plan frontal.

— *Axa frontală* este situată în plan frontal, în direcție orizontală și dirijată transversal; permite mișcări de flexie și extensie în plan sagital.

— *Axa longitudinală* este verticală și permite mișcări de rotație internă și externă în plan transversal.

Tipuri și direcții de mișcare. Mișcările se pot clasifica în raport cu planul în care este dispusă axa lor de mișcare și în funcție de participarea grupelor musculare (antagoniste fixatoare și neutralizatoare) la acțiunea „motorului" principal (agoniștii — de care depind forța, amplitudinea și poziția în care se execută mișcarea).

În funcție de planurile și axele de referință deosebim:

1) *flexia și extensia.* Sunt mișcări executate în plan sagital, în jurul axei frontale;

2) *abducția și adducția.* Sunt efectuate în jurul axei sagitale într-un plan frontal. În raport cu planul sagital al corpului, abducția depărtează, iar adducția apropie de acest plan toate segmentele membrelor;

3) *înclinarea (inflexia) laterală.* Desemnează mișcări de lateralitate ale capului, gâtului și trunchiului, într-un plan frontal, în jurul axei sagitale. În mod obișnuit, la aceste mișcări se asociază și o rotație;

4) *rotația.* Se efectuează în jurul axului longitudinal și în plan transversal pentru toate părțile corpului, în afară de omoplat și claviculă. Poate fi externă și internă;

5) *bascula.* Termenul se utilizează pentru a defini anumite mișcări ale bazinului și omoplatului. În cazul omoplatului, bascula traduce o rotație în jurul axei sagitale, în timp ce pentru bazin aceasta poate fi în anteversie (anterior), retroversie (posterior) sau laterală (spre stânga sau dreapta);

6) *circumducția.* Este mișcarea care se execută simultan pe mai multe planuri, fiind o combinație succesivă de mișcări de flexie, extensie, abducție și adducție, care descriu o mișcare circulară particulară;

7) *glisarea și hiperextensia.* Sunt mișcări care depășesc limitele fiziologice. Glisarea se produce la nivelul suprafețelor articulare plane sau

foarte uşor încurbate, în timp ce hiperextensia semnifică depăşirea limitelor fiziologice ale rezistenţei.

Ţinând cont de gradul de participare a grupelor musculare antagoniste, fixatoare şi neutralizatoare la acţiunea muşchilor agonişti, mişcările mai pot fi clasificate în: (1) mişcări de tensiune slabă (scrisul, mişcările de fineţe şi îndemânare); (2) mişcări de tensiune rapidă (mişcări de forţă); (3) mişcări balistice (aruncări, loviri etc.); (4) mişcări de oscilaţie (pendulări).

În ceea ce priveşte modul de declanşare şi desfăşurare sau blocare a unor mişcări cu participarea unor relee motorii conştiente sau inconştiente, acestea sunt împărţite în mişcări voluntare şi involuntare (automate).

Particularităţile mişcărilor voluntare. Se încearcă adesea o distincţie între mişcările „voluntare" şi cele „automate" (mersul, săritura, fuga).

În acest sens, clasificarea existentă, în mişcări pur voluntare şi mişcări involuntare (automate, inconştiente, reflexe), îşi pierde sensul, mişcările voluntare rămânând ca atare doar în scopul lor de realizare, cu participarea obligatorie a unor mecanisme complexe inconştiente, automate. În plus, realizarea unei asemenea împărţiri devine şi mai dificilă ţinând cont de posibilităţile evoluţiei unei activităţi motorii voluntare dobândite prin exerciţiu într-o activitate automată datorită transformării într-o deprindere.

Totuşi, unele particularităţi pot fi ataşate mişcărilor voluntare, pentru o mai bună conturare în raport cu celelalte:

— mişcarea voluntară cea mai simplă implică participarea unor multiple grupe musculare;

— întinderea şi forţa mişcărilor voluntare pot fi modificate atât prin variaţia frecvenţei de descărcare a fiecărui motoneuron, cât şi prin variaţia numărului de motoneuroni şi, în consecinţă, a numărului de unităţi motorii puse în joc (confirmat prin traseu EMG de interferenţă);

— diversele componente ale mişcărilor voluntare trebuie să se succeadă într-o ordine convenabilă, iar mişcarea în întregime să fie adaptată la stimulii care o nasc;

— mişcarea voluntară se grefează întotdeauna pe un fond de activitate posturală.

O serie de aspecte privind mecanismele de producere şi dirijare a acestora spre un anumit scop sunt amintite în cadrul funcţiilor motorii ale SNC.

Activităţi motorii involuntare (automate). În cazul în care evoluţia unor activităţi motorii voluntare ajunge la o deprindere, însuşită prin exerciţiu, aceasta poate căpăta un caracter automat stereotipic. Printre cele mai importante se situează mersul, alergarea, săritura şi o serie de activităţi efectuate cu membrele superioare, cum ar fi scrisul sau cântatul la un instrument.

Pentru exemplificarea unor aspecte privind particularităţile de producere a mişcărilor automate, ne oprim asupra mersului.

Ca activitate motrice automată în care intervin mecanisme atât de reglare a mişcării, cât şi de echilibrare statokinetică, mersul reprezintă deprinderea motrică prin care se realizează în mod obişnuit locomoţia corpului în coordonatele spaţiale. Mecanismul principal pe care se bazează mersul este mişcarea alternativă şi constantă a celor două membre inferioare care-şi asumă pe rând funcţia de suport şi propulsor.

Evoluţia filogenetică a dus la dezvoltarea unei astfel de forme arhitecturale a corpului omenesc, încât acesta să poată acţiona cu o remarcabilă conservare de energie şi, în acelaşi timp, să respecte cele două mari cerinţe ale mersului: stabilitate şi mobilitate. *Stabilitatea* este esenţială, deoarece balansarea şi echilibrul trebuie susţinute în timpul accelerării, decelerării şi oscilaţiilor care se produc la fiecare pas. *Mobilitatea* care rezultă din coordonarea activităţii musculare, a gravitaţiei şi a inerţiei sistemelor de pârghii este indispensabilă dirijării diferitelor segmente ale corpului pe traiectoria progresiei.

Fazele mersului. Primul impuls în pornirea mersului este declanşat în apropierea centrului de greutate, când trunchiul se apleacă înainte pentru ca proiecţia centrului de greutate să treacă înaintea bazei de susţinere; aproape concomitent, membrul inferior de sprijin se extinde şi corpul este proiectat înainte şi puţin în sus; simultan cu aceasta, celălalt membru inferior, care devine pendulant, părăseşte solul şi este proiectat înaintea membrului de sprijin şi fixat din nou pe sol. Fazele se repetă apoi cu membrele în poziţie inversă.

Mersul se compune astfel dintr-o serie de perioade de sprijin unilateral, separate între ele prin perioade de sprijin dublu.

„Pasul" mersului ar corespunde seriei de mişcări care se succedă între cele două poziţii identice ale unui singur picior. Prin înregistrări cinematografice de mare viteză (100 de imagini/s) s-au putut preciza patru momente principale: (1) debutul dublului sprijin; (2) dublul sprijin; (3) sprijinul unilateral cu — *(a)* semipasul posterior, *(b)* momentul verticalei, (c) semipasul anterior; (4) debutul dublului sprijin ulterior.

Kinemograma mersului. Datele prezentate mai sus au fost corelate cu diverse înregistrări, din care kinemograma pare cea mai interesantă (fig. 468).

Traiectoria şoldului prezintă două oscilaţii verticale, una în faza de sprijin şi una în faza de pendulare.

Traiectoria genunchiului sugerează fidel mişcările de dublu sprijin şi de sprijin unilateral prin oscilaţiile de urcare şi coborâre a traiectoriei.

Traiectoria articulaţiei gleznei este puţin mai complicată, dar ea urmăreşte fidel fazele contactului şi dezlipirii plantei de sol.

În patologia deficienţelor musculare, mecanismele de deplasare se modifică atât segmentar, cât şi în totalitate, determinând o reacţie de adaptare a locomotorului pentru utilizarea unor forţe musculare restante şi punerea în joc a mecanismelor de stabilizare pasivă. Aceasta este posibilă dat fiind că mersul pretinde o utilizare minimă de forţă în care un mare rol, după începerea mişcării, îl au forţele exterioare şi în special inerţia.

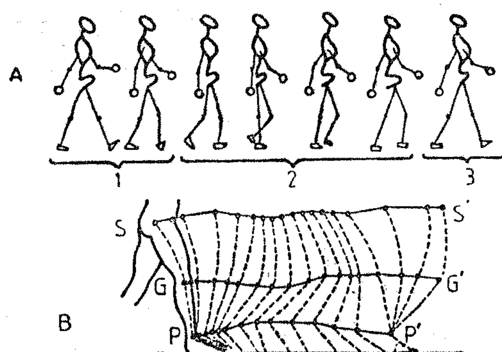


Fig. 468. A: Fazele mersului. (1) sprijin bilateral; (2) sprijin unilateral; (3) sprijin bilateral. *B:* Kinemograma mersului normal. SS', traiectoria axei transversale a șoldului. GG', traiectoria axei transversale a genunchiului. PP', traiectoria axei transversale a gleznei (Baciu).

În cazul alergării sau al fugii, care ajută la deplasarea mai rapidă a corpului, înaintarea se face prin trecerea succesivă a unui membru inferior înaintea celuilalt, sprijinul efectuându-se însă numai pe câte un picior. Între două momente de sprijin au loc mici sărituri prin aruncarea corpului înainte și suspendarea sa pentru scurt timp în aer.

Centrii de greutate în aterizare nu se deplasează rectiliniu, descriind un traiect sinusoidal în plan vertical și orizontal. Spre deosebire de mers, în fugă corpul se detașează de pământ înainte ca piciorul anterior să-l fi atins.

În săritură, omul realizează chiar o desprindere momentană de sol, în unele cazuri suficient de mare, așa cum are loc în volei, baschet, săritura în lungime sau în înălțime etc. În toate aceste desprinderi, participă aproape întreaga musculatură a aparatului locomotor pentru realizarea echilibrului și mișcării, dar într-o proporție diferită calitativ și cantitativ, funcție de anumite faze particulare unei activități motrice.

În cadrul altor deprinderi motrice, se pot aminti mișcările complexe ale membrelor inferioare și superioare, cu implicații în diverse activități semiautomate sau automate, ca baletul, patinajul, scrisul, cântatul la diverse instrumente, sculptura etc.

În același context amintim mișcările mandibulare legate de îndeplinirea actului masticator sau al celui fonator, cu participarea mușchilor din teritoriile laringian și faringian, alături de mișcările globilor oculari, cu implicații în funcțiile vizuale, de echilibru, orientare și de relație a organismului în complexitatea elementelor din mediul exterior.

20. FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS

20.1. ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI NERVOS

Sistemul nervos este reprezentat de ansamblul căilor de conducere și al centrilor nervoși care recepționează, conduc, stochează, prelucrează și integrează informații senzitivo-senzoriale de diverse tipuri, în vederea elaborării reacțiilor reflexe și voluntare de apărare și adaptare a organismului la condițiile variabile impuse de mediul extern sau intern.

Căile de conducere și centrii nervoși care asigură sensibilitatea senzitivo-senzorială și activitatea somatică motorie, indispensabile relațiilor organismului cu mediul înconjurător, aparțin sistemului nervos somatic sau de relație.

Căile și centrii nervoși care reglează funcțiile vitale vegetative (circulație, digestie, respirație, excreție etc.) formează sistemul nervos vegetativ.

Ambele componente ale sistemului nervos prezintă un segment central (intranevraxial) și altul periferic (extranevraxial). Căile aferente extranevraxiale sunt în majoritatea cazurilor comune sistemului nervos somatic și celui vegetativ. Ele sunt formate din prelungirile dendritice și axonale ale neuronilor senzitivi și senzoriali cu sediul în ganglionii spinali și, respectiv, cranieni. Excepție fac doar fibrele senzitive plecate de la nivelul zonelor reflexogene viscerale. La rândul lor, căile eferente posedă centri și fibre nervoase proprii fiecăreia din cele două componente ale sistemului nervos.

Centrii sistemului nervos somatic sunt situați numai intranevraxial, în strânsă interdependență cu centrii organo-vegetativi cerebro-spinali. Spre deosebire de centrii coordonatori ai vieții de relație, centrii organo-vegetativi au sediul atât intranevraxial, cât și extranevraxial, la nivelul ganglionilor paravertebrali, prevertebrali și previscerali.

Pe plan funcțional, sistemul nervos somatic asigură relațiile dintre organism și mediul înconjurător, în timp ce sistemul nervos al vieții vegetative reglează și adaptează la necesități activitatea organelor și țesuturilor care aparțin aceluiași organism. Cele două sisteme sunt interconectate la diferite niveluri ale axului cerebro-spinal, realizând împreună cu sistemul endocrin reacțiile neuro-endocrino-metabolice generale și locale de răspuns la diversele solicitări, urmate de restabilirea și menținerea echilibrelor homeostazice, caracteristice stării de sănătate.

Subordonate sistemului nervos, glandele endocrine reprezintă cea de a treia cale eferentă cu rol predominant în reglarea funcțiilor metabolice ale organismului.

Spre deosebire de reacţiile somato-vegetative compensatoare, care sunt rapide, intervenţia glandelor endocrine este de regulă lentă, prelungind în timp efectele componentei nervoase iniţiale. Ca urmare a informaţiilor sosite la centrii coordonatori, pe căile aferente senzitivo-senzoriale din mediul ambiant şi propriul organism, sistemul nervos elaborează, dirijează şi armonizează reacţiile motorii şi secretorii eferente, indispensabile apărării, adaptării şi homeostaziei. Funcţionând după principiul conexiunii inverse şi retroacţiunii, căile aferente şi eferente se influenţează reciproc prin procese de autoreglare şi control de tip *feed-back* negativ şi pozitiv, cu participarea obligatorie a centrilor coordonatori, în vederea corectării reacţiilor neuro-endocrine şi adaptării permanente a acestora la necesităţile variabile ale organismului.

Complexitatea activităţilor de control pe care le realizează sistemul nervos este unică. El primeşte mii de informaţii de la nivelul organelor senzoriale, pe care le integrează pentru a elabora un răspuns corespunzător, în scopul de a realiza o confirmare cât mai adecvată a organismului la mediul înconjurător.

De altfel, integrarea organismului în mediul său de viaţă se realizează datorită:

— posibilităţii de traducere a variaţiilor energetice înconjurătoare în senzaţii specifice, prin intermediul „sistemelor aferente" sau al „sistemelor senzitivo-senzoriale";

— capacitatea de a elabora şi realiza reacţii de răspuns adecvat solicitărilor din mediul înconjurător, prin „sisteme eferente" sau „sisteme motorii";

— activităţi de integrare adecvată a organismului în mediul său de viaţă, printr-o tratare corespunzătoare a informaţiilor. Rezultatul acestor procese asigură comportamentul adecvat, iar la om şi funcţiile intelectuale.

Astfel, sistemul nervos realizează preluarea, transmiterea şi integrarea informaţiilor senzitivo-senzoriale şi elaborarea reacţiilor adaptative reflexe şi voluntare (comportamentale, ideative şi psiho-emoţionale).

20.1.1. SISTEMELE SENZITIVO-SENZORIALE

Cea mai mare parte a activităţii sistemului nervos este rezultatul experienţei senzoriale care provine de la receptorii senzitivo-senzoriali tactili, termici, dureroşi, vizuali, auditivi, gustativi, olfactivi, proprioceptivi, statokinetici etc.

Impactul dintre variaţiile energetice din mediul extern şi senzorii organismului poate să genereze reacţii imediate sau memoria lor poate fi stocată la nivelul creierului timp de minute, săptămâni sau ani, contribuind astfel la realizarea unor reacţii ulterioare.

De la nivelul receptorilor, informaţia abordează sistemul nervos central, antrenând în activitate măduva spinării, trunchiul cerebral, cerebelul, talamusul şi ariile senzitivo-senzoriale corticale (fig. 469).

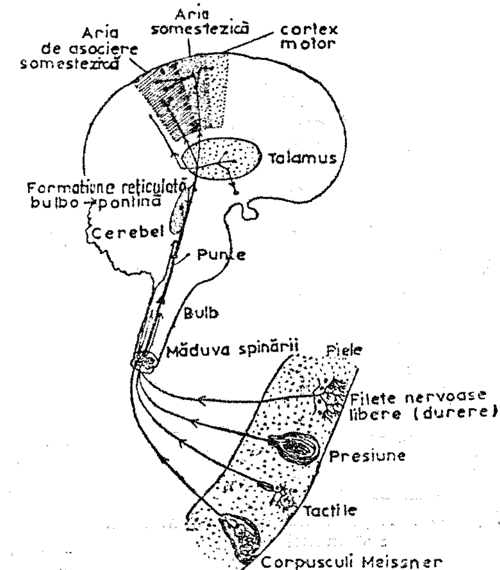


Fig. 469. Reprezentare schematică a sistemului aferent senzitiv.

Din informaţiile senzitivo-senzoriale ajunse la scoarţa cerebrală, numai o mică parte serveşte la iniţierea răspunsului reflex sau voluntar imediat. Majoritatea lor este stocată şi prelucrată în vederea realizării unor activităţi motorii sau ideative ulterioare.

20.1.2. SISTEMELE MOTORII SAU EFECTOARE

Sistemul nervos central are ca principal rol controlul diverselor activităţi ale organismului (contracţia muşchilor scheletici, a muşchilor netezi din structura organelor interne, secreţia glandelor exo- şi endocrine). Aceste activităţi poartă numele generic de funcţii motorii ale sistemului nervos, iar muşchii şi glandele respective sunt denumite efectori, întrucât efectuează activităţi dictate de semnalele nervoase (fig. 470).

Componentele sistemului nervos care asigură controlul contracţiei musculaturii scheletice alcătuiesc „sistemul motor somatic".

Un sistem asemănător care controlează activitatea muşchilor netezi şi a glandelor exo- şi endocrine ce operează în paralel cu sistemul motor somatic reprezintă „sistemul motor vegetativ".

Sistemul nervos central participă la realizarea motricităţii organismului, prin intermediul unor structuri care cuprind arii corticale, nucleii bazali, cerebelul, trunchiul cerebral şi măduva spinării. Fiecare etaj are particularităţi funcţionale specifice de intervenţie în controlul motricităţii organismului. Astfel, în timp ce regiunile inferioare (măduva, trun-

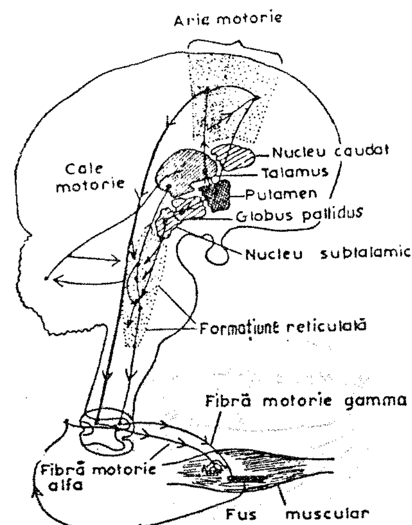


Fig. 470. Reprezentarea schematică a sistemului motor.

chiul cerebral) realizează în special răspunsuri reflexe instantanee, automate, la stimulii senzitivo-senzoriali, regiunile superioare participă la elaborarea unor mişcări deliberate, controlate prin procesele de gândire de la nivelul emisferelor cerebrale.

Activitatea sistemului nervos poate fi asimilată funcționării ordinatoarelor, ale căror circuite de intrare sunt comparabile cu sistemele senzoriale, iar circuitele de ieşire cu sistemele motorii. Între circuitele de intrare şi ieşire se găsesc mecanisme care efectuează diferite tipuri de calcule, într-o succesiune determinată de unitatea de programare.

Creierul uman se comportă ca un ordinator ce primeşte informații senzitivo-senzoriale pe care le utilizează, împreună cu informațiile stocate, în vederea elaborării diverselor forme de activitate a organismului. Cum atât stocarea şi prelucrarea informațiilor, cât şi elaborarea răspunsurilor reflexe sau voluntare au loc la nivelul sinapselor interneuronale, într-un prim moment vor fi succint prezentate principalele date de histo-fiziologie neuronală.

20.2. ELEMENTE DE HISTO-FIZIOLOGIE NEURONALĂ

Ca unitate morfo-funcțională şi genetică elementară a sistemului nervos, neuronul prezintă o citoarhitectonică adaptată acestei funcții. Neuronii sunt celule prevăzute cu un *corp* (somă, pericarion) şi o aureolă de *prelungiri* (axon, dendrite) (fig. 471).

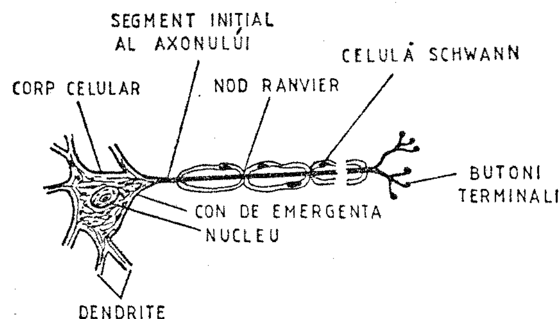


Fig. 471. Reprezentarea schematică a unui neuron.

20.2.1. NEURONUL

În corpul celulei neuronale se regăseşte majoritatea structurilor celulare.

Membrana neuronală, învelişul periferic al neuronului, reprezintă o diferențiere citoplasmatică destinată în acelaşi timp delimitării, dar şi comunicării cu mediul pericelular. Organizarea sa moleculară se acceptă a fi cea în „mozaic lichid" (Singer şi Nicolson).

Nucleul şi alte organite celulare (reticul endoplasmatic, ribozomi, aparat Golgi, condriom, lizozomi) sunt bine reprezentate la nivelul pericarionului, fără a prezenta particularități evidente. Apar în schimb anumite diferențieri specifice, cum ar fi corpusculii Nissl şi neurofibrilele (fig. 472).

Corpusculii Nissl (substanța tigroidă) reprezintă o diferențiere specific neuronală a reticulului endoplasmatic. Sunt formați din rânduri paralele de tubuli, având numeroşi ribozomi ataşați. Îndeplinesc funcții importante în procesele metabolice şi în special în sinteza proteică.

Neurofibrilele sunt agregate proteice filamentoase mai mult sau mai puțin complexe. Asemenea structuri au fost observate şi în alte tipuri de celule (nevroglii). Neurofibrilele reprezintă de fapt artefacte constituite prin agregarea unor ultrastructuri, sub acțiunea fixatorilor şi colorantilor utilizați în microscopia optică. Aceste structuri, evidențiate la

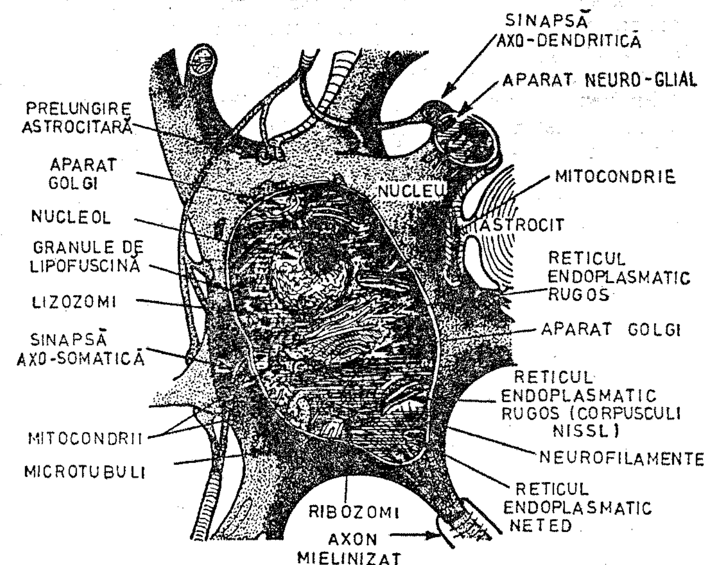


Fig. 472. Structura pericarionului neuronal (reprezentare schematică).

microscopul electronic, sunt neurofilamentele şi neurotubulii. Neurofilamentele distribuite abundent în toate segmentele neuronului sunt agregate de subunităţi proteice globulare dispuse longitudinal. Au un diametru de 80—100 Å. Neurotubulii (microtubulii) sunt structuri tubulare, cu un diametru mult mai mare (240 Å), formate dintr-un perete dens şi o zonă centrală mai clară.

Semnificaţia funcţională a acestor structuri nu este deocamdată bine precizată. Li se atribuie un rol de suport (schelet) fibrilar intraneural. Neurotubulii, ce par a fi o diferenţiere a reticulului endoplasmatic, ar avea rol în activităţile sintetice şi de transport neuronale. Tubulina, proteina de constituţie a acestor structuri, pare a fi implicată în transportul axonal de substanţe cu rol trofic.

Particularităţi secretorii. Există neuroni cu structuri şi funcţii asemănătoare cu cele ale celulelor glandulare. Aceşti neuroni, descrişi în sistemul hipotalamo-hipofizar, prezintă toate caracteristicile structurale şi funcţionale ale oricărui neuron (granulaţii Nissl, neurofibrile, sinapse la nivelul somei şi dendritelor, geneza potenţialelor de acţiune, excitabilitate electrică etc.). Alături de aceste particularităţi tipic neuronale, celulele din categoria citată prezintă şi anumite trăsături distinctive: axonii se termină în apropierea unui vas de sânge; în pericarion, aparatul Golgi produce granule de secreţie care se conglomerează, formând picături şi vezicule ce migrează în lungul axonului, la a cărui extremitate îşi varsă conţinutul hormonal spre teritoriul vascular. La aceste aspecte particulare se adaugă şi constatarea mai generală a faptului că majoritatea covârşitoare a neuronilor transmit influxul nervos prin intermediul unor substanţe mediatoare (noradrenalina, acetilcolina, dopamina etc.). Procesul de producere, sinteză şi eliberare a acestor substanţe este, cu excepţia destinaţiei finale, extrem de asemănător cu cel observat în neuronii cu aşa-zisă activitate glandulară. Prin urmare, se poate considera neuronul ca fiind, în general, o celulă cu capacităţi de neurosecreţie; celulele complexului hipotalamo-hipofizar reprezintă doar un caz particular de diferenţiere majoră în sens endocrin.

Prelungirile neuronului. *Dendritele.* În forma cea mai tipică sunt prelungiri scurte sau mai groase la bază şi ramificate abundent. Conţin mitocondrii, reticul endoplasmatic, granulaţii Nissl, neurotubuli. Din punct de vedere funcţional, sunt prelungiri celulipete.

Axonul (fibra nervoasă). Element conductor al influxului nervos prin excelenţă, axonul este componenta cea mai caracteristică a neuronului. După structura învelişului, fibrele nervoase se pot clasifica în două mari categorii: mielinizate şi amielinice.

Fibrele nervoase mielinizate sunt formate din cilindrax, axolemă, teacă de mielină, teacă Schwann (neurilemă).

Cilindraxul este format din citoplasmă (axoplasmă), conţinând neurofilamente, neurotubuli şi alte organite, inclusiv mitocondrii; lipsesc corpusculii Nissl.

Axolema reprezintă o continuare a membranei neuronale de la nivelul pericarionului.

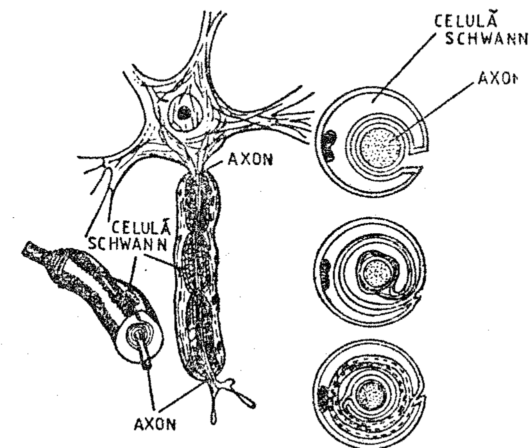


Fig. 473. Fibra nervoasă mielinizată. Rolul celulei Schwann în formarea tecii de mielină prin înfăşurare.

Teaca de mielină (fig. 473) este un înveliş de natură lipoproteică, întrerupt din loc în loc de strangulaţiile (nodurile) Ranvier. Spaţiul dintre două noduri Ranvier (internodul) este constant pentru aceeaşi fibră. Teaca de mielină se formează datorită rulării în spirală a celulelor Schwann, din care dispare citoplasma. Nodul este zona de contiguitate între celulele Schwann învecinate. La acest nivel axolema este denudată.

Fibrele nervoase amielinice (fibre Remak) sunt lipsite de mielină, au un diametru în general redus şi sunt acoperite de o teacă Schwann, care este frecvent comună pentru câţiva axoni (10—15).

Tipuri de neuroni. Cea mai utilizată clasificare a neuronilor, în afara celei funcţionale (neuronii motori, senzitivi, interneuroni), este clasificarea bazată pe numărul şi dispunerea prelungirilor. Ţinând cont de acest criteriu, se disting neuroni bipolari, unipolari şi multipolari (fig. 474).

20.2.2. NEVROGLIA

Neuronii nu alcătuiesc decât o parte din masa totală a ţesutului nervos, reprezentată în majoritate de un ansamblu de celule de susţinere, fibre şi substanţă intercelulară, cunoscut sub genericul de nevroglie sau glie. S-au descris până în prezent numeroase tipuri de celule gliale. Mai semnificative din punct de vedere al funcţionalităţii neuronale par a fi: macroglia (astroglia, nevroglia astrocitară), oligodendroglia, microglia (mesoglia), nevroglia ependimară şi nevroglia periferică (celule Schwann şi alte tipuri) (fig. 475).

Aceste celule formează membrane perivasculare şi perineuronale (bariera hemato-encefalică), furnizează teaca de mielină, formează lama ce limitează sistemul cavitar hemato-encefalic, joacă rol fagocitar, nutritiv şi de cicatrizare.

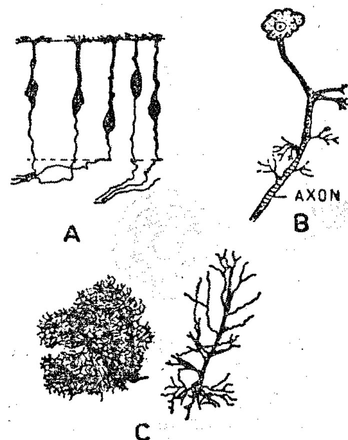


Fig. 474. Tipuri de neuroni. *A:* Bipolari. *B:* Unipolari. *C:* Multipolari.

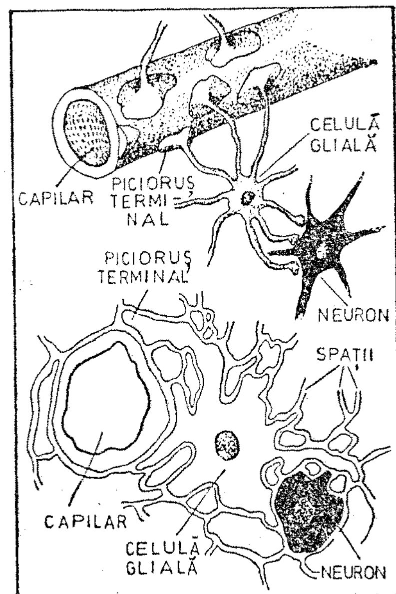


Fig. 475. Nevroglia.

20.2.3. FORMAREA, DIFERENŢIEREA ŞI CREŞTEREA NEURONILOR

Neuronii derivă din celulele germinale ale plăcii neurale ectodermice, care se transformă în neuroblaşti apolari (lipsiţi de prelungiri). Prin migrări succesive, îşi ocupă poziţia definitivă. În acest interval, apar întâi axonul şi apoi arborizaţia dendritică (neuroblaşti polari). Maturizându-se, neuroblaştii îşi dezvoltă toate caracteristicile neuronului adult. Creşterea axonului este strâns legată de un transport axonal celulifug de substanţe sintetizate la nivelul pericarionului. Proteinele, o parte dintre mediatori, mitocondriile şi alte substanţe sunt antrenate de acest flux axonal spre terminaţia axonală, a cărei creştere o asigură.

Separarea unei părţi din axon de pericarion, prin compresiune sau ligatură, determină apariţia unor fenomene de degenerescenţă anterogradă a extremităţii izolate (degenerescenţă walleriană), dar şi a porţiunii proximale (degenerescenţă retrogradă), urmate de fenomene de regenerare. Degenerescenţa anterogradă de tip wallerian demonstrează rolul trofic exercitat de pericarion prin fluxul axonal asupra prelungirilor nervoase. Degenerescenţa retrogradă însoţită de cromatoliză (distrugerea granulaţiilor Nissl) apare sub influenţa solicitării intense a funcţiei de

proteosinteză neuronală, în cursul fenomenelor de reparaţie tisulară. Regenerarea terminaţiei secţionate începe la scurt timp după secţiune. Din bontul proximal apar numeroase prelungiri foarte fine, ce se alungesc rapid şi pătrund în interiorul tecii Schwann rămase după degenerescenţa walleriană şi pe care o ocupă în întregime. Din aceste filamente, doar unul singur reface complet vechiul traiect nervos şi contactele sinaptice. În acest moment, restul fibrelor de neoformaţie dispare, iar axonul rămas se îngroaşă şi îşi reface teaca de mielină.

Dacă fibrele nu pătrund pe vechiul traiect nervos, ele se dezvoltă haotic, formând ghemuri ce reprezintă adesea sursa unor dureri cicatriceale violente. Menţinerea tecii extremităţii degenerate în opoziţie cu bontul proximal reprezintă o condiţie esenţială a refacerii traiectului nervos. La nivelul sistemului nervos central, fibrele distruse nu pot restabili vechile conexiuni, fapt important în rezultatele obţinute prin intervenţiile neuro-chirurgicale. În această direcţie s-au depus eforturi considerabile, ce au dus la izolarea unor factori umorali cu rol în activarea creşterii şi multiplicării elementelor nervoase, cum ar fi, de exemplu, „factorul de creştere nervoasă" (NGF), descris de Rita Levi Montalcini, onorată cu premiul Nobel (1986).

Geneza şi conducerea influxului nervos fiind discutate anterior, odată cu proprietăţile fundamentale ale celulelor, în continuare vor fi trecute în revistă particularităţile histo-fiziologice ale sinapselor interneuronale şi neuro-efectoare.

20.2.4. TRANSMITEREA SINAPTICĂ — GENERALITĂŢI

Noţiunea de sinapsă a fost introdusă de Sherrington (1897) pentru a defini locul de contact între două sau mai multe celule nervoase. Ea a fost extinsă ulterior şi la joncţiunile neuro-efectoare somatice şi vegetative. Ca zonă diferenţiată morfo-chimic şi funcţional, sinapsa este alcătuită dintr-o regiune presinaptică şi alta postsinaptică, separate de spaţiul sau fanta sinaptică.

Regiunea presinaptică este reprezentată de ramificaţiile axonale sub formă de buton terminal sau de varicozităţi terminale. Acestea conţin mitocondrii şi vezicule sinaptice limitate de membrana presinaptică. Veziculele sinaptice conţin substanţele mediatoare necesare transmiterii chimice a mesajului nervos din teritoriul presinaptic spre cel postsinaptic. Forma, densitatea şi dimensiunile acestor vezicule variază în funcţie de mediatorul chimic. De exemplu, veziculele sinaptice omogene, de formă circulară, cu diametrul de 500—600 Å şi densitate slabă sunt locul de depozitare a acetilcolinei. Veziculele mici, dens granulate, cu diametrul de 200—400 Å, conţin noradrenalină.

Spaţiul sinaptic cuprins între cele două membrane, pre- şi postsinaptică, este de aproximativ 200—300 Å. La nivelul său au fost puse în evidenţă filamente cu orientare transversală ce asigură adezivitatea regiunii sinaptice în condiţiile relaţiilor de contiguitate intercelulară şi ghidajul moleculelor de substanţă mediatoare spre teritoriul postsinaptic.

Regiunea postsinaptică este reprezentată de porţiunea diferenţiată a membranei şi citoplasmei neuronului sau organului efector (muşchi, glandă) din teritoriul postsinaptic. Membrana postsinaptică conţine receptorii specifici mediatorului eliberat din teritoriul presinaptic. După modul de articulare a neuronului presinaptic cu cel postsinaptic, sinapsele cu transmitere chimică pot fi împărţite în sinapse axo-dendritice, axo-somatice, axo-axonale. La rândul lor, sinapsele neuro-efectoare se împart în: neuromusculare striate sau netede şi neuro-glandulare.

Caracteristicile funcţionale ale sinapselor chimice: unidirecţionalitatea, întârzierea sinaptică, potenţarea posttetanică şi fatigabilitatea, au fost prezentate la capitolul de fiziologie generală.

În scara animală, transmiterea sinaptică este de două feluri: chimică şi electrică. În timp ce la mamifere şi om predomină sinapsele chimice, la animalele inferioare (rac, crab, peşte etc.) un loc important deţin sinapsele electrice.

Un număr redus de sinapse mixte cu transmitere atât electrică, cât şi chimică la nivelul aceleiaşi articulaţii sinaptice a fost pus în evidenţă în sistemul nervos cerebro-spinal.

Sinapsele electrice se caracterizează prin rezistenţă electrică joasă, viteză de conducere mare şi funcţie stereotipă. Conducerea rapidă interneuronală se datorează comunicării directe între citoplasma celor doi neuroni prin punţi proteice, denumite conexoni sau joncţiuni de tip *gap-junction* (joncţiuni strânse), ce permit schimburi ionice interneuronale rapide, generatoare de manifestări electrice cu latenţă mică, de sub 0,1 ms.

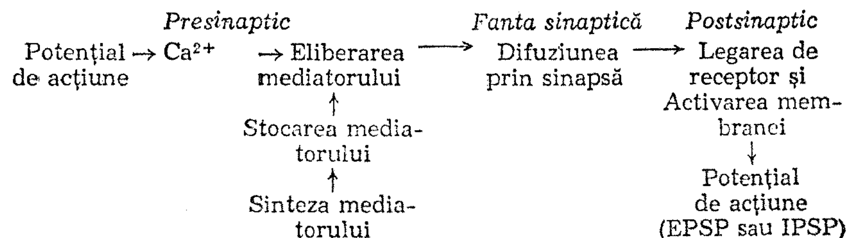
Astfel, sinapsele electrice, denumite şi electrotonice, asigură viteza mare de transmitere a influxului nervos de la un neuron la altul.

La om, sinapsele electrice se găsesc numai în anumite structuri nervoase subcorticale.

Sinapsele chimice asigură transmiterea neuro-umorală la nivelul majorităţii terminaţiilor nervoase centrale şi periferice. Semnalele electrice transmembranare modulate în frecvenţă sub formă de influx nervos sunt transmise cu latenţă mare (0,3—0,5 ms) de la nivelul terminaţiilor presinaptice în teritoriul postsinaptic, cu participarea ionilor de calciu ca factori eliberatori ai unui neurotransmiţător excitator sau inhibitor.

În funcţie de acţiunea postsinaptică a mediatorului respectiv, sinapsele chimice pot fi excitatoare sau inhibitoare.

Etapele eliberării şi efectelor mediatorului chimic la nivel sinaptic sunt următoarele:



În funcţie de natura chimică a neurotransmiţătorului, sinapsele se împart în colinergice, adrenergice, serotoninergice, histaminergice, aminoacidergice (acid glutamic, acid gamma-aminobutiric, glicina), peptidergice, purinergice etc.

20.2.4.1. Mediatorii chimici în transmiterea sinaptică

Transmiterea sinaptică cu ajutorul mediatorilor chimici se realizează în următoarele etape:

— sinteza mediatorului, la nivelul somei şi terminaţiilor neuronale;

— stocarea mediatorului într-un compartiment stabil de depozit, reprezentat de veziculele sinaptice, şi unul labil, disponibil în momentul stimulării;

— eliberarea mediatorului în pachete moleculare (cuante) sub influenţa potenţialului membranar de acţiune, cu participarea ionilor de calciu;

— traversarea spaţiului sinaptic prin mişcarea browniană spre membrana postsinaptică;

— acţiunea postsinaptică a mediatorului prin cuplare cu receptorii membranari specifici;

— inactivarea mediatorului fie cu ajutorul enzimelor hidrolizante, fie prin difuziune extrasinaptică, captare postsinaptică sau recaptare presinaptică în vederea reutilizării sale.

Ajuns la nivelul ramificaţiilor axonale, potenţialul de acţiune va trece la celula nervoasă sau efectoare vecină, prin fenomene electro-chimice similare, realizate cu participarea indispensabilă a substanţei mediatoare. Impulsul nervos, ca manifestare electrică membranară autopropagată, determină în momentul ajungerii sale la nivelul terminaţiei axonale eliberarea mediatorului, combinarea cu receptorii membranei postsinaptice şi creşterea sau scăderea permeabilităţii selective a acesteia, cu răsunetul electric corespunzător. În caz de creştere a permeabilităţii faţă de ionii de sodiu, potasiu şi calciu, va rezulta potenţialul postsinaptic excitator (PPSE), propagat la nivelul neuronului sau organului efector următor. Dacă creşterea permeabilităţii priveşte numai ionii de potasiu şi clor, se va produce hiperpolarizarea membranei generatoare de potenţial postsinaptic inhibitor (PPSI). În primul caz, depolarizarea membranară asigură prin (PPSE) transmiterea mai departe a influxului nervos sub formă de potenţial de acţiune (PA), iar, în cel de al doilea, hiperpolarizarea localizată la membrana postsinaptică determină blocarea prin inhibiţie (PPSI) a transmiterii mesajului.

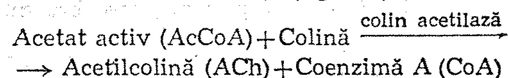
Ambele fenomene se produc prin însumare temporală şi spaţială a potenţialelor postsinaptice locale de tip excitator (depolarizant) sau inhibitor (hiperpolarizant). În felul acesta, articulaţiile sinaptice asigură, ca un macaz, comutarea şi transmiterea într-un singur sens a impulsurilor nervoase excitatoare sau inhibitoare.

Dintre substanţele cu statut cert de mediator chimic fac parte acetilcolina şi catecolaminele (noradrenalina, dopamina), ca neurotransmiţători

excitatori, şi acidul gamma-aminobutiric (GABA), ca mediator inhibitor. Un mare număr de alte substanţe, ca serotonina, histamina, glicina, taurina, substanţa P, neurotensina etc. îşi dispută candidatura la rolul de mediatori chimici excitatori sau inhibitori. Acestea îndeplinesc rol mai mult de modulatori sinaptici sau hormoni locali, aşa cum se va vedea în continuare.

Mediaţia colinergică. Acetilcolina este primul mediator chimic recunoscut ca atare, fiind responsabil de transmiterea în sinapsele colinergice din care fac parte: sinapsa neuro-musculară (placa motorie), sinapsele efectoare (postganglionare) ale sistemului nervos parasimpatic (musculatură netedă, glande), sinapsele preganglionare din ganglionii parasimpatici, dar şi simpatici. În sistemul nervos central există structuri şi circuite colinergice ce includ zone întinse din scoarţa cerebrală, hipotalamus, talamus, hipocamp, nucleii bazali, cerebel etc.

Sinteza acetilcolinei. Are loc atât în pericarion, cât şi în butonii terminali, respectând următoarea secvenţă (fig. 476):



$$\text{Acetat activ (AcCoA)} + \text{Colină} \xrightarrow{\text{colin acetilază}}$$
$$\longrightarrow \text{Acetilcolină (ACh)} + \text{Coenzimă A (CoA)}$$

Inactivarea acetilcolinei. Se face predominant pe cale enzimatică, cu participarea enzimei specifice, acetilcolinesteraza (AChE). Enzima se con-

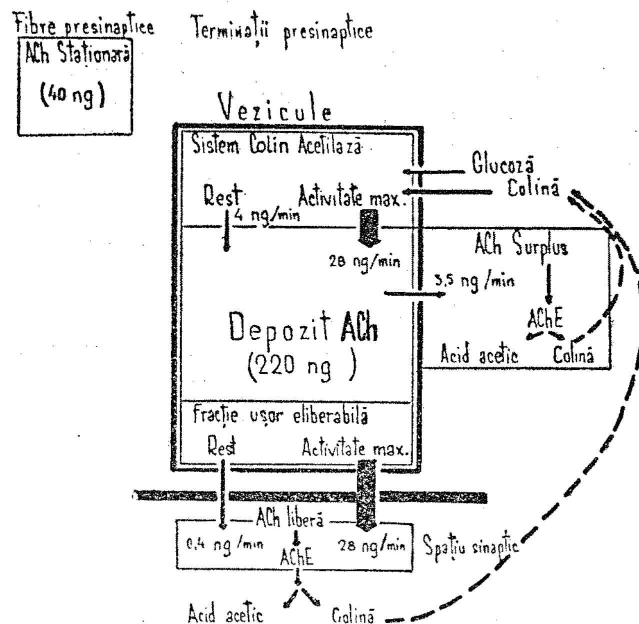


Fig. 476. Formarea şi inactivarea acetilcolinei.

centrează mai ales la nivelul membranei postsinaptice, în imediata apropiere a receptorilor colinergici. Cantităţi semnificative apar însă şi în citoplasma structurii presinaptice, în celulele gliale şi diverse ţesuturi. În sânge, ficat şi alte organe există şi aşa-zisa pseudocolinesterază, capabilă să scindeze şi alţi esteri de colină (butirilcolină, de exemplu).

Acţiunea postsinaptică a acetilcolinei. S-au descris două tipuri de receptori la acetilcolină, receptorii muscarinici (M) şi receptorii nicotinici (N). Având două grupări active, acetilcolina este capabilă să intre în interacţiune alosterică cu ambele categorii de receptori, determinând acţiuni diferite în funcţie de gruparea interesată. Aceste grupări sunt similare cu cele ale muscarinei şi, respectiv, nicotinei, de unde şi denumirea receptorilor.

Receptorii de tip M se întâlnesc în sinapsele parasimpatice periferice din cord, iris, tubul digestiv, căile biliare şi urinare, musculatura uterină şi tubară, musculatura căilor respiratorii, glandele exocrine. Astfel de receptori au fost găsiţi şi în sinapsele preganglionare din ganglionii simpatici şi medulosuprarenală (unde predomină însă receptorii N), precum şi în majoritatea sinapselor colinergice centrale.

Cuplarea alosterică a acetilcolinei cu aceşti receptori determină în majoritatea structurilor, inclusiv sistemul nervos central, efecte depolarizante, excitatoare. Excepţie fac musculatura cardiacă şi unii neuroni centrali, unde apar fenomene de hiperpolarizare şi inhibiţie. Caracterizaţi prin afinitatea pentru muscarină, aceşti receptori M sunt blocaţi de atropină. Efectele excitatoare şi inhibitoare ale activării receptorilor M se caracterizează printr-o perioadă de latenţă semnificativă. Cuplarea acetilcolinei cu receptorii specifici determină activarea guanilat ciclazei de pe faţa internă a membranei şi acumularea de cGMP (mesager II). Creşterea concentraţiei de cGMP, determinând activarea protein kinazelor specifice, iniţiază fosforilarea unor proteine membranare. Prin aceste fosforilări se realizează modificări de permeabilitate membranară. Astfel, acţiunile excitatoare centrale de tip M se explică prin scăderea conductanţei pentru Cl^- şi/sau K^+, cu efect depolarizant. Efectele inhibitoare centrale se datorează creşterii conductanţei membranare pentru K^+.

Receptorii de tip N se întâlnesc în joncţiunea neuro-musculară (placa motorie), în sinapsele preganglionare din ganglionii simpatici, medulosuprarenală, precum şi în sistemul nervos central (celulele Renshaw din măduvă, neuronii hipotalamici etc.). Prin cuplarea alosterică cu aceşti receptori, acetilcolina determină exclusiv depolarizarea şi iniţierea potenţialului de acţiune, cu efectele sale specifice (contracţia musculaturii scheletice, descărcarea de noradrenalină şi adrenalină, potenţiale de acţiune). Receptorii colinergici de tip N sunt deosebit de bine studiaţi, tehnicile actuale permiţând izolarea, purificarea şi disecţia lor chimică. Sunt formaţi din subunităţi de recunoaştere şi un canal ionic de Na^+ voltaj-independent, care este deschis în momentul cuplării cu acetilcolina. Influxul de Na^+ consecutiv determină o depolarizare locală rapidă, care în momentul atingerii pragului declanşează potenţialul de acţiune. Având

afinitate pentru nicotină, receptorii de tip N sunt blocați de curara (d-tubocurarină) și hexametoniu (ganglioplegic).

Mediația adrenergică. Sub acest nume generic se vor detalia proprietățile neurotransmițătoare caracteristice unui număr de trei amine biogene (catecolamine), strâns legate între ele în ceea ce privește sinteza, inactivarea, acțiunile sinaptice și caracteristicile farmacologice. Aceste amine sunt: adrenalina, noradrenalina și dopamina. De fapt, doar noradrenalina și dopamina sunt mediatori sinaptici cu reală semnificație funcțională.

Adrenalina este componentul esențial al secreției hormonale medulosuprarenale. Reprezentarea sa în substanța mediatoare eliberată de terminațiile nervoase adrenergice (simpatină) este minoră.

Noradrenalina este mediatorul terminațiilor nervoase vegetative postganglionare simpatice prezente la nivelul tuturor efectorilor vegetativi periferici (mușchi netezi, glande). La nivel central, cel mai bogat în noradrenalină este locus coeruleus, care trimite prelungiri noradrenergice atât descendente (spre centrii vegetativi din bulb, coloana laterală), cât și ascendente (spre hipotalamus, cerebel, sistemul limbic și neocortex).

Dopamina este reprezentată mai ales la nivel central. La periferie, ea a putut fi găsită în unele teritorii de inervație simpatică (plămân, intestin, interneuronii din ganglionii simpatici). Majoritatea dopaminei cerebrale a fost găsită în nucleii bazali, în căile nigro-striate și mezencefalolimbice. Spolierea de mediator a acestor zone afectează grav căile motorii extrapiramidale, determinând apariția bolii Parkinson. Există un important sistem dopaminergic tubero-infundibular implicat în sinteza și eliberarea neurosecrețiilor hipotalamice cu răsunet hipofizar.

Sinteza catecolaminelor. Etapele biosintezei catecolaminelor din precursorii fenilalanină și l-tirozină sunt prezentate în schema alăturată (fig. 477). Etapa limitantă principală a procesului se situează la nivelul tirozin hidroxilazei.

Inactivarea catecolaminelor. Se realizează predominant pe cale enzimatică. Două enzime sunt implicate în acest proces: monoaminoxidaza (MAO) și catecol-O-metiltransferaza (COMT). În timp ce MAO are o localizare predominant mitocondrială, COMT se găsește liberă în citoplasmă, de unde este ușor eliberată în spațiul extracelular.

Acțiunea postsinaptică a catecolaminelor. Ca și în cazul acetilcolinei, catecolaminele au acțiuni diferite în funcție de tipul receptorilor din structura-țintă. S-au descris (Ahlquist, 1948) două tipuri de receptori adrenergici. Receptorii de tip alfa sunt responsabili de reacțiile postsinaptice cu caracter excitator, în timp ce receptorii de tip beta sunt considerați a genera în teritoriul postsinaptic reacții de tip inhibitor, precum și modificări metabolice. În timp ce noradrenalina este un mediator predominant alfa-adrenergic, adrenalina și dopamina sunt atât alfa-, cât și beta-adrenergice. Dopamina acționează și asupra unor receptori specific dopaminergici (D_1 și D_2).

Diferențele de efect și comportament față de agoniști și antagoniști, observate frecvent în cadrul acelorași categorii de adrenoreceptori, a de-

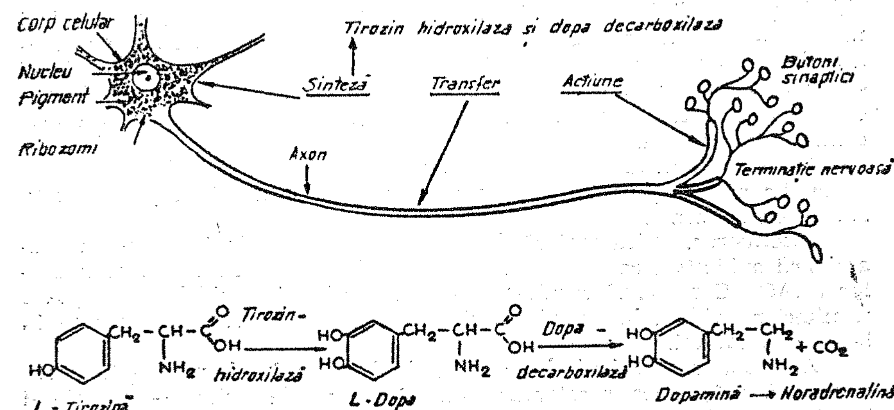


Fig. 477. Etapele biosintezei catecolaminelor.

terminat descrierea de subtipuri. Astfel, receptorii beta-adrenergici au fost clasificați în două subtipuri: (1) $beta_1$-adrenoreceptori, cu afinitate similară pentru adrenalină și noradrenalină, prezenți în cord și în țesutul adipos; (2) $beta_2$-adrenoreceptori, cu afinitate mare pentru adrenalină, prezenți în ficat, vase și mușchi striați. Receptorii alfa-adrenergici au fost și ei clasificați în $alfa_1$ și $alfa_2$.

În general, se consideră că activarea receptorilor beta-adrenergici ar determina acumularea de cAMP și efecte hiperpolarizante și metabolice diverse. Secundar, se produc în unele cazuri creșteri ale conductanței pentru Na^+ și Ca^{2+} responsabile de unele efecte activatoare, cum ar fi cele din țesutul cardiac. Activarea receptorilor alfa-adrenergici determină, pe de o parte, creșteri ale influxului de Na^+ și Ca^{2+} cu rol depolarizant, contractil. Pe de altă parte, apar și reacții metabolice, cum ar fi, de exemplu, scăderea concentrației de cAMP prin inactivarea adenilat ciclazei (receptorii $alfa_1$) sau creșterea concentrației de cGMP prin activarea guanilat ciclazei din citoplasmă (receptorii $alfa_2$).

Receptorii la dopamină atât centrali, cât și periferici sunt în marea lor majoritate de tip inhibitor (I). Activarea lor determină acumularea de cAMP și hiperpolarizare.

20.2.4.2. Alți mediatori chimici

Serotonina, sau 5-hidroxitriptamina (5-HT), este o amină biogenă ce reprezintă poate cel mai izbitor exemplu de hormon local implicat și în procesele mediației chimice ale influxului nervos.

Aproximativ 90% din serotonina aflată în organism se găsește la nivelul tubului digestiv, 8—9% se găsește în plachete, iar în sistemul nervos central doar 1—2%. Țesuturile cele mai bogate în 5-HT sunt glanda pineală și celulele enterocromafine din tubul digestiv. Rolul de mediator

chimic pare a fi jucat doar la nivelul structurilor centrale, unde există neuroni serotoninergici localizaţi în nuclei ce aparţin formaţiunii reticulate inhibitoare rombo-mezencefalice. De la nivelul lor pleacă atât căi serotoninergice *ascendente*, spre talamus şi sistemul limbic, nucleul caudat, aria postrema, scoarţă şi cerebel, cât şi *descendente*, spre substanţa cenuşie din măduvă.

Sinteza. Rolul de precursor în sinteza serotoninei este jucat de triptofan. La nivelul pinealocitelor, serotonina este utilizată ca precursor în sinteza melatoninei.

Inactivarea. Calea majoră de degradare a serotoninei este cea a dezaminării oxidative, catalizată de aceeaşi enzimă ca în cazul catecolaminelor (MAO). Catabolitul rezultat este 5-hidroxiindolacetaldehida, ce poate fi ulterior oxidată la acidul 5-hidroxiindolacetic (5-HIA) sau redusă la 5-hidroxitriptofol.

Acţiunile serotoninei. În calitate de *hormon local*, produs în afara structurilor sinaptice, serotonina exercită o serie de acţiuni enumerate şi în alte capitole. La nivelul vaselor de sânge, serotonina exercită efecte vasoconstrictoare. Excepţie fac vasele din muşchii scheletici şi piele, unde serotonina determină efecte dilatatoare. La nivelul tubului digestiv există receptori diferiţi ca localizare şi acţiune. Receptorii D, aflaţi la nivelul fibrelor musculare netede, mediază efectele contracturante ale hormonului, în timp ce receptorii M, localizaţi pe membrana celulelor ganglionare inhibitoare, determină efecte miorelaxante. S-a descris şi o a treia categorie de receptori T. Efectele *nervoase centrale* ale serotoninei pot fi atribuite acţiunii sale sinaptice, de mediator chimic. În această calitate, serotonina determină scăderea frecvenţei de descărcare spontană în trunchiul cerebral, nucleii bazali şi scoarţă. Neuronii triptaminergici (serotoninergici) din sistemul limbic prezintă răspunsuri excitatoare. Mediaţia serotoninergică este astăzi implicată în funcţionarea circuitelor multineuronale responsabile de anumite activităţi nervos-centrale. Astfel este cazul funcţiei de termoreglare, în cadrul căreia serotonina declanşează hipertermia. Serotonina centrală este implicată şi în funcţia de percepţie senzorială, ca factor limitant al intensităţii percepţiei stimulilor şi al reacţiei motorii corespunzătoare. Unele substanţe halucinogene, cum ar fi acidul lisergic (LSD) sau tranchilizantele, interferează cu mediaţia serotoninergică. Serotonina este considerată un veritabil hormon al somnului. Această acţiune este potenţată de catecolamine.

Histamina: ca şi serotonina, histamina reprezintă un hormon tisular rezultat din metabolismul local, care îşi exercită eventualele acţiuni de mediator chimic doar la nivelul anumitor terminaţii nervoase histaminergice.

Histamina se găseşte în marea majoritate a ţesuturilor. Concentraţiile maxime au fost găsite în piele, mucoasa gastro-intestinală, plămâni, mastocitele tisulare şi bazofilele circulante. La nivelul SNC s-au găsit neuroni histaminergici în hipotalamus, cerebel, rădăcinile posterioare ale măduvei. Anumite fibre postganglionare simpatice şi senzoriale sunt deosebit de bogate în histamină.

Sinteza. Histamina rezultă din decarboxilarea aminoacidului 1-histidină.

Inactivarea. Degradarea enzimatică are loc pe mai multe căi, sub acţiunea unor enzime, cum ar fi histamin metiltransferaza, histaminaza (dezaminază) sau acetilaza.

Acţiunile generale realizate de histamină în calitate de hormon tisular local sunt multiple. Deosebit de semnificative în condiţii fiziologice ar fi: acţiunile vasodilatatoare, hipotensivă şi funcţia gastrosecretoare. La aceste acţiuni se mai pot adăuga: venoconstricţia, bronhoconstricţia, stimularea motilităţii intestinale, creşterea permeabilităţii capilare etc. Detaliile acestor acţiuni sunt prezentate la capitolele respective.

S-au descris două tipuri de receptori histaminergici: H_1 şi H_2. Receptorii de tipul H_1 sunt responsabili de efectele contracturante la nivel de musculatură netedă, în timp ce receptorii H_2 determină răspunsul gastrosecretor şi cardioaccelerator. Ambele tipuri sunt reprezentate în teritoriul vascular. Fără să se excludă existenţa unor neuroni histaminergici, se consideră în majoritatea cazurilor că amina ar fi mai degrabă un modulator al transmiterii sinaptice şi nu un mediator propriu-zis. Histamina facilitează transmiterea ganglionară simpatică şi exercită efecte inhibitoare la nivel cortical. În localizările hipotalamice, histamina ar putea fi implicată şi în reglarea circulaţiei locale. Este discutată şi activitatea sa în calitate de mediator al durerii la nivelul terminaţiilor senzitive periferice.

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) este considerat a fi unul dintre cei mai probabili mediatori inhibitori centrali.

Cele mai mari concentraţii de GABA au fost găsite în substanţa neagră, globus pallidus, hipotalamus, nucleii cerebeloşi, substanţa cenuşie periapeductală, nucleul caudat, talamusul medial.

Sinteza. Acidul gamma-aminobutiric este un produs de decarboxilare a acidului glutamic, strâns legat de metabolismul oxidativ al hidrocarbonatelor la nivel de sistem nervos central.

Inactivarea. Aceasta are loc prin transaminare, sub acţiunea GABA-transaminazei. Semialdehida succinică rezultată este convertită printr-o dehidrogenare ulterioară în acid succinic, intrând în ciclul Krebs. Există numeroase căi alternative de degradare. Unii cataboliţi candidează chiar pentru situaţia de mediatori chimici centrali (gamma-butirobetaina, acidul gamma-guanidinbutiric, homocarnozina, acetilcarnitina, carnitina etc.).

Acţiuni. GABA este considerat a determina efecte inhibitoare la nivelul scoarţei, al nucleilor amigdalian şi caudat. Eliberat de axonii celulelor Purkinje, ar determina inhibiţia neuronilor din nucleul Deiters. Acţionează la nivelul membranei postsinaptice determinând hiperpolarizare şi potenţiale inhibitoare prin creşterea conductanţei pentru Cl^-.

Aminoacidul este considerat a participa şi la mecanismele inhibitoare medulare.

Aminoacizii implicaţi în mediaţia chimică. Cercetări neuro-chimice şi electro-fiziologice recente au permis evidenţierea rolului posibil inhibitor sau excitator jucat de unii aminoacizi găsiţi în ţesutul cerebro-spinal.

Aminoacizii cu rol inhibitor: din această categorie fac parte, în afară de GABA, și glicina, alanina, taurina, serina etc. Mai bine cunoscută este glicina, care joacă un rol inhibitor, hiperpolarizant, asupra neuronilor motori și interneuronilor medulari. Aminoacidul este lipsit de efecte corticale.

Aminoacizii cu rol excitator sunt acizii glutamic și aspartic. Fiind profund implicați în metabolismul intermediar al țesutului nervos, rolul sinaptic jucat de acești aminoacizi este dificil de stabilit, dar se consideră a fi cei mai importanți și răspândiți mediatori excitatori din SNC.

20.2.4.3. Polipeptide cu rol neuromodulator sinaptic

Cercetări recente au pus în discuție rolul jucat de o serie de polipeptide în funcția sinaptică a unor structuri nervoase. Dintre aceste peptide, unele sunt deja cunoscute pentru rolul de hormoni locali jucat în numeroase țesuturi. Din această categorie fac parte substanța P, plasmakininele și angiotensina, deja descrise în alte capitole. Astfel, neurokinina înrudită cu bradikinina este considerată mediatorul principal al durerii și are unele efecte nervos-centrale. Angiotensina sintetizată la nivelul neuronilor centrali a fost implicată într-o serie de mecanisme neuro-endocrine centrale, cum ar fi geneza unor ritmuri nictemerale, neurosecreția și facilitarea transmiterii sinaptice adrenergice, apariția senzației de sete, reglarea echilibrului hidroelectrolitic cerebral. Este mult discutată astăzi și prezența altor polipeptide cerebrale cu rol sinaptic modulator și neurosecretor, produse de neuroni înrudiți cu cei aparținând sistemului endocrin difuz (paracrin). Din această categorie ar face parte colecistokinina, insulina, neurotensina, peptide glucagon-*like*, opiații endogeni etc.

Substanța P. Găsită de von Euler și Gaddum (1931) în sistemul nervos și intestin, substanța P este un polipeptid cu 13 aminoacizi.

Polipeptidul a fost găsit în toate straturile peretelui intestinal, precum și în numeroase structuri nervoase periferice (nervi și ganglioni) și centrale (substanța neagră, planșeul ventriculului IV, mezencefal, hipotalamus, nucleul caudat și talamus). În măduvă, rădăcinile dorsale conțin de 10 ori mai multă substanță P decât rădăcinile ventrale, cu rol posibil de mediator chimic al fibrelor nervoase nociceptive.

Substanța are acțiune contracturantă pe musculatura netedă, dar și o acțiune vasodilatatoare. Stimularea retinei determină eliberarea sinaptică a acestui polipeptid. Acțiunea neurală este de tip depolarizant, excitator. Substanța P ar exercita și un rol trofic, fiind implicată, alături de o proteină, numită factor de creștere nervoasă, în diferențierea și regenerarea neuronală.

20.2.4.4. Rolul neuromodulator al prostaglandinelor (PG)

Numeroasele funcții de hormoni locali atribuite acestor acizi grași polinesaturați sunt discutate și cu alte ocazii.

Prostaglandinele E și F au fost găsite în cantități semnificative în sistemul nervos central și periferic. Eliberate spontan sau prin stimulare, ele provoacă efecte mai ales de tip inhibitor. La nivelul hipotalamusului stimulează centrii termoreglatori, producând hipertermie.

20.2.4.5. Mediația purinergică

O serie de derivați purinici, de tipul ATP, ADP, AMP, adenozinei, sunt astăzi implicați în unele mecanisme sinaptice. Se descriu terminații purinergice inhibitoare în tubul digestiv, cu excepția colonului, unde aceleași terminații au efecte excitatoare similare cu cele din musculatura vezicii urinare. Compușii purinici joacă un rol blocant al transmiterii sinaptice centrale, fiind probabil implicați în mecanismele inducerii somnului. Alături de PG, derivații purinici ar putea reprezenta o posibilitate de reglare prin conexiune inversă a cantității de mediator eliberat din terminațiile colinergice și adrenergice.

20.2.4.6. Monoxidul de azot

Unul dintre ultimii candidați la rolul de mediator chimic al influxului nervos este monoxidul de azot (NO). Posibila sa participare ca neurotransmițător sau modulator al transmiterii chimice neuronale a fost evidențiată cu prilejul cercetărilor asupra mecanismului de acțiune a glutamatului.

Constatându-se că acidul glutamic acționează asupra receptorilor de tip NMDA, determinând activarea biosintezei de cGMP cu participarea obligatorie a NO, s-au întreprins cercetări sistematice asupra prezenței și rolului acestuia din urmă în diferite țesuturi și organe.

După ce a fost identificat cu factorul endotelial de relaxare (EDRF) în arborele vascular (Moncada și colab., 1991), i s-a precizat prezența în țesutul nervos cerebelos și hipocampic al mamiferelor (Garthwaite, 1991), cu rol posibil de mesager neuronal.

Fiind un produs gazos cu acțiune de scurtă durată, rezultat din degradarea L-argininei de către NO-sintetază pe calea șuntată a ciclului ureii, NO activează atât transmiterea postsinaptică, cât și pe cea retrogradă, presinaptică.

Pe plan fiziologic s-a stabilit că NO îndeplinește rol atât de modulator sinaptic, cât și de mediator chimic la nivelul unor fibre nervoase centrale și periferice (Snyder, 1992).

20.3. SISTEME AFERENTE SENZITIVO-SENZORIALE

Accesul informațiilor din mediul ambiant către sistemul nervos central este asigurat de către receptori, care detectează stimulii senzoriali, cum ar fi contactul, sunetul, lumina, variațiile termice etc. Informațiile selectate prin activitatea receptorilor sunt prelucrate la nivelul tuturor etapelor de conducere, începând cu organul receptor și terminând la nivelul ariei corticale specifice. Astfel, receptorii recunosc, selecționează și traduc variația energetică exterioară în influx nervos, care va fi con-

dus în etape succesive, la nivelul cărora se realizează procese de codificare temporo-spațială, până în aria corticală specifică. La nivelul cortexului specific, mesajul este decodificat, realizându-se imaginea primară, senzația respectivă.

Receptorii pot fi, deci, considerați adevărați traductori, care efectuează conversia unor forme particulare de variație energetică din mediul înconjurător sau din interiorul organismului într-o altă formă de energie, „influx nervos", care poate fi transmisă și utilizată de sistemul nervos central.

20.3.1. CLASIFICAREA RECEPTORILOR

Există numeroase clasificări ale receptorilor senzitivo-senzoriali; una dintre acestea are la bază capacitatea lor de a produce sau nu, în sistemul de prelucrare a informației, o senzație caracteristică. În acest sens, formațiunile care nu generează o senzație caracteristică sunt considerate ca elemente ce intervin în procesele de reglare funcțională, informând SNC asupra activității interne a organismului. În consecință, SNC decide modificări sau corecții în activitatea organelor interne sau periferice implicate în funcțiile respective. În cadrul sistemului nervos vegetativ, receptorii pot detecta, spre exemplu, valorile presiunii arteriale, pe care SNC le poate interpreta în vederea realizării, dacă este necesar, a modificărilor adecvate menținerii organismului la un status funcțional de confort. În cadrul sistemului motor, receptorii furnizează informații în legătură cu forța, direcția și viteza de contracție musculară, așa încât SNC va fi capabil să aprecieze dacă efortul întreprins este adecvat necesităților motorii din momentul respectiv.

În funcție de localizare și natura excitantului, receptorii pot fi clasificați în exteroceptori, proprioceptori și interoceptori (tabelul XXXIX).

Exteroceptorii includ o varietate largă de structuri specializate: mecanoreceptorii, care sesizează contactul, poziția unui segment al organismului, durerea, sunetul; receptorii vizuali, care informează asupra cantității de lumină din mediul înconjurător și a culorilor; chemoreceptorii, termoreceptorii etc.

Proprioceptorii sunt implicați în reglarea funcțiilor motorii. Acești receptori fac parte exclusiv din clasa mecanoreceptorilor care semnalizează velocitatea, tensiunea și gradul de scurtare a mușchiului.

Interoceptorii sau *visceroceptorii* fac parte exclusiv din cadrul sistemului nervos vegetativ și sunt apți atât pentru inițierea unor procese generatoare de senzații specifice, cât și pentru reglarea funcțiilor vegetative ale organismului.

În structura majorității exteroceptorilor intră fibre nervoase mielinice de tip A și fibre amielinice C aparținând nervilor cutanați. Fibrele A-alfa mediază stimulii tactili pentru atingere și presiune, iar fibrele A-delta stimulii pentru atingere, rece, durere tolerabilă, bine localizată și, probabil, de gâdilare. Fibrele C conduc impulsuri de la receptorii pentru cald și rece, durere difuză, mâncărime și gâdilare (fig. 478).

TABELUL XXXIX

Clasificarea receptorilor după natura excitantului

Mecanoreceptorii:
- Sensibilitatea tactilă cutanată (epiderm și derm):
  - terminații nervoase libere;
  - terminații butonate: corpusculi Ruffini, discuri Merkel, diverse alte variante;
  - terminații încapsulate: corpusculi Meissner, corpusculi Krause, corpusculi Pacini;
  - receptorii anexați firelor de păr.
- Sensibilitatea țesuturilor profunde:
  - terminații nervoase libere;
  - terminații butonale: corpusculi Ruffini;
  - terminații încapsulate: corpusculi Pacini;
  - terminații specializate: fusuri neuro-musculare, receptori Golgi.
- Auzul: celulele receptoare auditive (organul Corti).
- Echilibrul: receptorii vestibulari.
- Presiunea arterială: baroreceptorii din sinusul carotidian și crosa aortei.

Termoreceptorii:
- Frig: probabil terminații nervoase libere.
- Cald: probabil terminații nervoase libere.

Nociceptorii: terminații nervoase libere.

Receptorii electromagnetici:
- Vederea: celule cu conuri, celule cu bastonașe.

Chemoreceptorii:
- Gust: muguri gustativi din papilele gustative.
- Miros: neuroni bipolari din mucoasa olfactivă.
  Oxigen: receptori din corpusculii carotidieni și aortici.
  Bioxid de carbon sanguin: receptori din măduva osoasă și din corpusculii carotidieni și aortici.
  Osmolaritate: neuronii din nucleul supraoptic.
  Glucoză, aminoacizi, acizi grași plasmatici receptori în hipotalamus.

Proprioceptorii dețin în constituția lor filete nervoase care împrumută calea nervilor musculari și osteo-articulari. Fibrele senzitive din nervii musculari sunt împărțite în mai multe grupe: I, II, III și IV. Cele mai multe fibre senzitive din nervii musculari fac parte din grupele I și II și conduc impulsuri în legătură cu lungimea și tensiunea musculară și viteza de contracție. Grupul I cuprinde două subgrupe: Ia, care realizează spirala din porțiunea mijlocie a fusurilor neuro-musculare, și Ib, din structura organelor tendinoase Golgi. Fibrele din categoria a doua sunt cunoscute sub numele de fibre „în buchet", ce intră în constituția fusurilor neuro-musculare, iar cele din grupele III și IV provin de la fasciile musculare și de la alte țesuturi profunde. Impulsurile kinestezice care mediază informații în legătură cu recunoașterea organismului și a poziției diverselor sale segmente sunt conduse de nervii articulari.

Neuronul senzitiv și formațiunile receptoare aferente deservesc o arie senzitivă variabilă în funcție de extinderea ramurilor dendritice. S-a

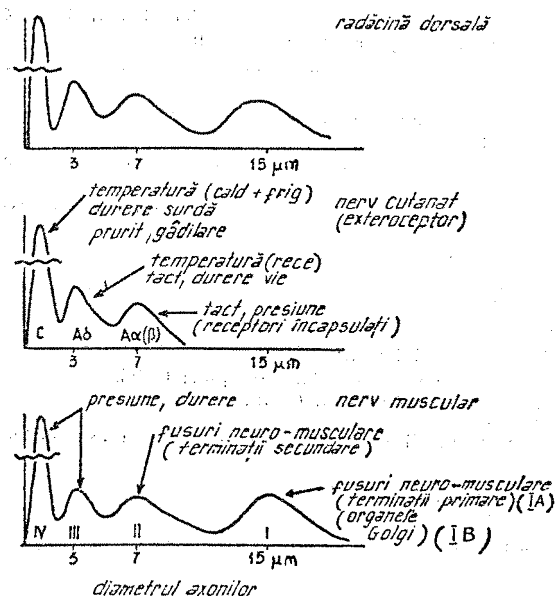


Fig. 478. Distribuția fibrelor aferente în funcție de mărimea diametrului, viteza de conducere și tipul de informații conduse (Eyzaguirre. *Physiology of Nervous System*, 1975).

născut, astfel, noțiunea de câmp receptor, ce este definit prin aria periferică la nivelul căreia un stimul specific, acționând, poate să genereze potențiale de acțiune în fibrele neuronului senzitiv tributar. Câmpul receptor poate fi măsurat relativ simplu la nivelul tegumentului și reprezintă aria cutanată care, stimulată mecanic, determină excitarea fibrei nervoase senzitive corespunzătoare. Noțiunea de câmp receptor are însă aplicații particulare. Se poate construi unghiul necesar care determină excitarea unei unități sensibile la modificarea poziției la nivelul unei articulații sau câmpul vizual care exprimă în minute unghiul deservit de o fibră din constituția nervului optic. Câmpul receptor poate fi măsurat și pentru structuri din sistemul nervos central.

20.3.2. PROPRIETĂȚILE GENERALE ALE RECEPTORILOR

Specificitatea receptorilor. Generarea impulsurilor nervoase senzitivo-senzoriale reclamă interacțiunea dintre receptor și stimulul specific. Astfel, razele luminoase, după ce străbat mediile refrigerente și transparente ale ochiului, acționează asupra retinei și determină apariția senzației respective; în același context, vibrațiile sonore impresionează celulele senzoriale din organul Corti, producând o senzație auditivă caracteristică. Totuși, și alte forme de energie pot activa un sistem receptor. Aplicarea unei presiuni puternice asupra globului ocular poate să producă o senzație luminoasă, dar aceasta nu este un stimul adecvat. Se consideră, deci, stimul specific acea formă de energie care este capabilă să activeze un receptor la intensitatea cea mai coborâtă. De fapt, cei mai mulți receptori au pragul de sensibilitate pentru o formă particulară de stimulare, traducând concepția de „specificitate a receptorului". Aceasta se bazează pe concepția „energiei nervoase specifice", emisă de Johannes Müller. Noțiunea de „specificitate de receptor" nu trebuie interpretată atât de rigid, întrucât se cunoaște că receptorii cutanați pentru tact, spre exemplu, răspund nu numai la atingeri ușoare, aplicate pe suprafața pielii, ci și la modificări de temperatură.

Traducerea intensității stimulului de către receptori. Este cunoscut faptul că un neuron răspunde la acțiunea unui stimul conform legii „totul sau nimic", generând un potențial de acțiune sub acțiunea unui stimul liminal sau supraliminal. Totuși, stimularea naturală a unui receptor induce un tren de descărcări, nu numai un singur impuls. Creșterea intensității stimulului este însoțită de creșterea frecvenței potențialelor de acțiune în fibra aferentă. Sistemul nervos central poate să interpreteze aceste variații ale intensității datorită faptului că el funcționează ca un sistem capabil să moduleze frecvența în funcție de informațiile provenite nu numai de la un singur receptor, ci de la un număr variabil prin procesul de „recrutare a unităților senzoriale", care are loc pe măsură ce intensitatea stimulului crește.

Fenomenul de adaptare. Dacă un organ de simț este stimulat timp mai îndelungat, frecvența de descărcare a unității receptoare scade la scurt timp după inițierea stimulării — fenomen numit adaptare.

Fenomenul de adaptare este explicat atât prin procese care au loc la nivelul receptorului, cât și al fibrei nervoase. În momentul acțiunii stimulului, în structura receptorului se produc anumite modificări, care sunt responsabile de apariția potențialului de receptor. Dacă stimulul acționează o perioadă mai îndelungată, se produc anumite reajustări structurale care realizează un echilibru între zona excitată și restul receptorului. Acest echilibru se perturbă din nou în momentul întreruperii stimulării, producându-se un nou potențial de receptor.

Cel de-al doilea mecanism care concură la procesul de adaptare al receptorului este rezultatul redistribuției ionice de o parte și de alta a membranei terminației nervoase din structura receptorilor.

Din punct de vedere al posibilității de instalare a fenomenului de adaptare, se întâlnesc receptori tonici, care se adaptează foarte puțin, și receptori care se adaptează cu ușurință. Astfel, după inițierea stimulării fusurilor neuro-musculare, organelor tendinoase Golgi, receptorilor din capsulele articulare, se produce o ușoară scădere inițială a frecvenței impulsurilor, menținându-se însă un anumit nivel de descărcare tot timpul cât acționează stimulul.

Receptorii care se adaptează repede (corpusculii Pacini, receptorii de la baza firului de păr, receptorul olfactiv, conurile, bastonașele) descarcă doar pentru scurt timp un tren de impulsuri, după care urmează o liniște a receptorului, chiar dacă stimulul acționează în continuare.

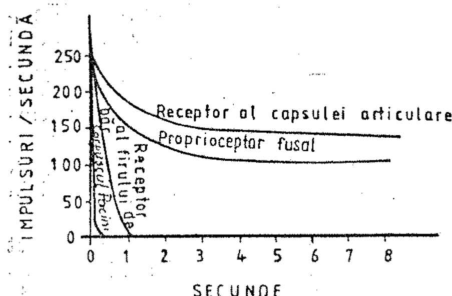


Fig. 479. Reprezentarea fenomenului de adaptare a diferitelor tipuri de receptori.

Mecanismul intim prin care se realizează fenomenul de adaptare nu este bine cunoscut. Se știe că, cel puțin în parte, acest proces depinde de proprietățile mecanice ale receptorului. Astfel, în cazul receptorilor care descarcă tonic, fibra nervoasă (terminațiile dendritice) este angajată complet pentru toată durata stimulării. Acest fapt este posibil întrucât dendritele sunt lungi și se inseră printre fibrele musculare receptoare, unde se termină.

În cazul receptorilor care se adaptează cu ușurință, intervin cel puțin două aspecte morfo-funcționale care concură la apariția facilă a procesului de adaptare: proprietățile mecanice și factorii ionici. În cazul receptorului pacinian (fig. 479), la acțiunea stimulului, lamele externe din constituția sa sunt deformate pe toată perioada cât acționează stimulul, în timp ce lamele interne sunt intens deformate în momentul impactului cu stimulul, pentru ca să revină rapid la starea inițială chiar dacă stimulul continuă să acționeze. În acest caz, procesul de adaptare pare să rezide în incapacitatea structurilor care vin în contact cu terminația nervoasă de a furniza informații la acțiunea prelungită a stimulului.

Cel de-al doilea mecanism incriminat interesează modificările de conductanță a membranei fibrei nervoase pentru Na^+ și K^+. Astfel, chiar dacă partea centrală a fibrei continuă să fie excitată, extremitatea sa se acomodează treptat, probabil datorită unei redistribuiri a ionilor menționați de o parte și de cealaltă a membranei.

Mecanismul prin care receptorii tonici descarcă în mod repetat atât timp cât durează acțiunea stimulului nu este pe deplin elucidat. Apariția potențialului de receptor în terminațiile dendritice generează un potențial de acțiune propagat, care este inițial la nivelul conului de emergență al neuronului senzitiv respectiv. Acest potențial de acțiune se propagă atât ortodromic, activând întregul lanț neuronal din SNC, dar în același timp el va cuprinde și complexul pericarion-dendrite, reîntorcându-se până la nivelul terminațiilor acestora. Invazia dendritică tinde să înlăture sau să scadă valoarea potențialului de receptor până la un nivel incompatibil cu generarea potențialului de acțiune în axon. Pe măsură ce acest proces de invazie dispare, potențialul de receptor își reia valoarea capabilă să atingă pragul necesar unei noi descărcări propagate.

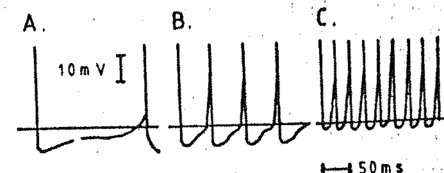


Fig. 480. Reprezentarea grafică a frecvenței de descărcare în funcție de intensitatea de stimulare a unui receptor de întindere. *A:* Intensitate prag. *B:* Stimulare supraliminară. *C:* Stimulare intensă.

Dacă intensitatea stimulului extern crește, frecvența de descărcare în fibrele senzitive crește proporțional. Acest fenomen se produce întrucât nivelul de repolarizare (sau de reducere a potențialului de receptor) atinge o valoare comparabilă cu aceea care apare sub acțiunea unui stimul extern mai slab. Deci, potențialul de receptor se va dezvolta mai rapid, iar timpul necesar pentru declanșarea unei noi descărcări propagate va fi mai scurt.

Această explicație pare să fie mai aproape de realitate decât ipoteza conform căreia descărcările ritmice sunt probabil rezultatul revenirii la starea de repaus a membranei fibrei nervoase (fig. 480).

20.3.3. MECANISME DE INIȚIERE A IMPULSULUI LA NIVELUL RECEPTORILOR SENZITIVO-SENZORIALI

Prin utilizarea tehnicilor de electro-fiziologie, s-a creat posibilitatea studierii mecanismelor care stau la baza inițierii impulsului nervos la nivelul terminațiilor nervoase ale unor organe senzoriale.

Din interacțiunea stimul specific-organ receptor ia naștere un „potențial de receptor sau potențial generator“ (fig. 481), care poate să rămână localizat sau să inițieze în fibra nervoasă din structura sa un potențial de acțiune ce va fi condus către centrii de integrare.

Potențialul de receptor astfel generat îmbracă toate caracteristicile unui potențial local:

a) nu se propagă, dar se răspândește electrotonic în zonele învecinate, urmând un decrement electrotonic tipic;

b) răspunsul poate fi gradat;

c) nu prezintă perioadă refractară;

d) este foarte puțin influențat de anestezicele locale, care în mod obișnuit blochează conducerea în fibrele nervoase.

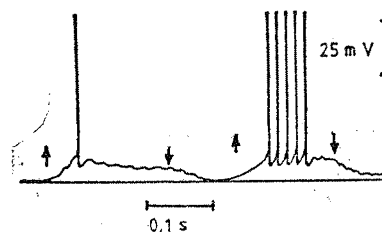


Fig. 481. Înregistrarea intracelulară a biopotențialelor generate în timpul stimulării unui receptor tonic.

Potențialul de receptor este rezultatul procesului de depolarizare care apare la nivelul terminației nervoase și care, atunci când atinge nivelul critic, poate genera conform legii „totul sau nimic“ un potențial

de acțiune în fibra nervoasă aferentă. Există o relație direct proporțională între mărimea potențialului generator și frecvența de descărcare în fibrele aferente.

Mecanismul de generare a potențialului de receptor este mai puțin cunoscut pentru diverse tipuri de receptori. Faptul că mecanoreceptorii de tip pacinian se pretează unei disecții fine a dat posibilitatea să se investigheze mai în detaliu procesele intime care se derulează din momentul impactului stimul-mecanoreceptor. La acești receptori, membrana terminației nervoase pare a fi sensibilă în special la deformarea mecanică. Aplicarea unei presiuni la nivelul unei zone a terminației nervoase receptoare produce anumite modificări ale proprietăților fizice ale membranei, urmate de creșterea conductanței pentru ionul de sodiu. Probabil că și alți ioni (K^+, Cl^- etc.) sunt implicați în procesul de generare a potențialului de receptor. Deplasările ionice antrenează o schimbare bruscă a potențialului de membrană, care generează un circuit local de curent, cu o valoare proporțională cu intensitatea stimulului. Dacă liniile de forță ale potențialului dezvoltat pot să cuprindă și primul nod Ranvier de la nivelul fibrei ce se află în structura receptorului, curentul local generează potențiale de acțiune autopropagate, care se transmit saltatoriu de-a lungul fibrei, generând potențiale aferente până la sistemul nervos central (fig. 482).

În funcție de posibilitățile de generare a potențialelor de acțiune în fibra nervoasă, receptorii se împart în receptori care se adaptează cu ușurință și receptori tonici. Receptorii care sunt capabili să mențină un nivel relativ constant al pragului de depolarizare în terminațiile nervoase pe toată durata de stimulare sunt receptori tonici. Din acest grup fac parte atât receptorii din capsulele articulare, fusurile neuro-musculare și corpusculii Golgi, care informează SNC asupra lungimii mușchiului și a gradului de contracție musculară, cât și receptorii vestibulari, auditivi, chemoreceptorii și nociceptorii, care pot transmite informații în mod

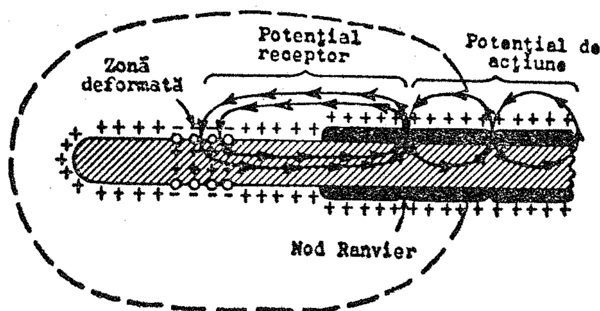


Fig. 482. Mecanismul de generare a potențialului de receptor și transformarea lui în potențial de acțiune la nivelul corpusculului Pacini (Loewenstein, 1961).

continuu, ore în șir. În cazul receptorilor care se adaptează cu ușurință, valoarea potențialului de receptor scade rapid după impactul cu stimulul adecvat, așa încât nu se mai pot genera descărcări în fibra nervoasă aferentă.

20.3.4. SISTEMUL ANEX

Celulele receptoare sunt, de obicei, înconjurate de un ansamblu de celule epiteliale care, în afară de rol de susținere, apărare și nutriție, îndeplinesc funcții importante în captarea și modularea mai ales a amplitudinii variației energetice, fără însă să modifice calitățile specifice ale stimulului.

Pragul și viteza de repolarizare a receptorului și a porțiunii nemielinizate a fibrei nervoase și capacitățile modulatoare ale sistemului anex reprezintă calități fenotipice ale segmentului periferic. Acestea pot fi relativ ușor influențate în special de inervația efectoare din zona receptoare, în sens modulator.

Codificarea frecvenței la nivelul primului nod Ranvier este rezultatul calităților genotipice ale segmentului periferic și, de aceea, poate fi mai greu influențată.

Necesitatea existenței întregului ansamblu care alcătuiește receptorul este demonstrată și de faptul că, atunci când energia incidentă se aplică direct asupra zonei nemielinizate a fibrei aferente (deci în lipsa celulelor receptoare și a sistemului anex), scad posibilitățile prelucrării locale a mesajului și, în același timp, se instalează cu mai multă ușurință fenomenul de adaptare.

Aceste circuite reverberante de control se află sub supraveghere corticală și asigură prelucrarea cât mai adecvată a bagajului informațional în vederea adaptării organismului la mediul său de viață.

20.3.5. ANALIZA ȘI INTEGRAREA MESAJELOR SENZITIVO-SENZORIALE

Potențialele de acțiune senzitivo-senzoriale sunt preluate de la nivelul receptorilor de către dendritele primului neuron senzitiv, situat, de obicei, în afara axului cerebro-spinal.

Informațiile astfel prelucrate la nivelul receptorilor sunt conduse apoi de-a lungul axului cerebro-spinal până la nivelul ariei corticale specifice. Conducerea mesajelor senzitivo-senzoriale se face pe două tipuri de căi: specifice și nespecifice. Căile specifice cuprind un număr de trei până la șase neuroni situați în diverse etaje ale sistemului nervos central, ultima stație realizându-se la nivelul talamusului, ai căror axoni proiectează cortical. Organizarea somatotopică, observată încă din segmentele inițiale ale căilor de conducere, scoate în evidență faptul că la nivelul fiecărei etape au loc procese de analiză, a căror complexitate se accentuează pe măsură ce impulsurile abordează structuri cu diferențiere din ce în ce mai ridicată, culminând la nivelul scoarței cerebrale.

În drumul spre cortex, căile de conducere specifică emit numeroase colaterale, care, făcând sinapsă cu neuroni din formațiunea reticulată, dau posibilitatea informațiilor din mediul intern sau extern să ajungă la nivelul scoarței cerebrale și pe calea sistemului reticulat activator ascendent, cu proiecție nespecifică și difuză.

La nivelul scoarței cerebrale, fiecare neuron din zona specifică poate fi activat de un anumit număr de receptori. Influențele aferente spre neuronul cortical pot fi de tip excitator sau inhibitor, așa încât frecvența potențialelor de acțiune ale celulei centrale este continuu modulată datorită proceselor de diferențiere spațială produse prin mecanism de inhibiție laterală sau a conceptului de vecinătate.

Prin procese de convergență și de inhibiție laterală centrală se realizează contrastul și capacitatea de discriminare a câmpurilor receptoare periferice. Datorită funcției integrative a segmentului central, se pot ordona într-un sistem coerent aspectele calitative ale variației energetice care a interacționat cu sistemul senzitivo-senzorial respectiv. Relația directă între intensitatea de stimulare și caracteristicile răspunsului neuronului central, exprimată în frecvență de răspuns, arată că amplitudinea stimulului este discriminată aproximativ proporțional cu logaritmul acestei mărimi.

Procesul de adaptare apărut ca urmare a stimulării de durată este în mare măsură datorat și activității neuronilor corticali, al căror răspuns scade pe măsură ce stimularea persistă. Informațiile care parcurg rețeaua sistemului senzitivo-senzorial permit organismului uman să ia cunoștință cu mediul exterior, să deceleze eventualele agresiuni, să-și cunoască propriile limite, situația propriului corp în mediul de viață etc.

Oricare ar fi originea și natura informațiilor, ele vor avea un dublu impact în sistemul nervos. Pe de o parte, ele vor ajunge la structurile de tip analitic, unde vor fi prelucrate în mod specific în vederea elaborării senzației specifice, iar, pe de altă parte, la nivelul structurilor de integrare, unde, împreună cu alte informații, vor participa la procesele de sinteză.

Procesele integrative se realizează la diferite niveluri, în funcție de complexitatea funcțiilor pe care le pun în joc. Acestea pot fi elementare, dacă informația este destinată să mențină echilibrul intern al organismului sau să asigure controlul unui circuit reflex. Alteori, ele sunt de o complexitate suficient de ridicată atunci când participă la elaborarea unei conduite emoționale sau instinctuale. În sfârșit, procesele de integrare pot fi foarte complexe când stau la originea unor procese intelectuale.

Un neuron integrator are două proprietăți particulare: prezintă multiple conexiuni senzitivo-senzoriale, motorii și vegetative și nu prezintă corespondență somatotopică. Aceste două caracteristici îl diferențiază fundamental de neuronul specific, care este monosenzorial și somatotopic. Caracterul de integrare al unui neuron este materializat prin posibilitatea de generare de potențiale unitare, ca urmare a stimulării diferitelor modalități senzitivo-senzoriale și a apariției fenomenului de ocluzie electro-fiziologică.

Caracterul aparent nespecific al neuronilor structurilor de integrare pare să fie mai ales rezultatul solicitărilor multisenzoriale și al organizării rețelei neuronale, decât originalitatea celulei. Studiile biochimice, în plină desfășurare, par să confere acestor neuroni particularități chimice, explicate și de faptul că unele droguri modifică activitatea anumitor grupe neuronale, în timp ce altele par a fi total ineficiente în acțiunea lor.

Neuronii integratori sunt, de obicei, grupați, dar ei nu constituie întotdeauna formațiuni histologice net diferențiate. În cortexul cerebral de exemplu, neuronii implicați în procesele de integrare senzorială pot evoca potențiale de acțiune la nivelul structurilor specifice.

Deși fiecare structură de integrare posedă un rol particular în ansamblul funcțional al sistemului nervos central, se pot desprinde însă anumite caractere generale comune acestora: plasticitatea funcțională, rolul modulator, controlul reciproc. Datorită plasticității funcționale, două mesaje nervoase de aceeași origine și intensitate pot avea valoare și semnificație diferite, în funcție de starea de excitabilitate a structurii de integrare.

Funcția modulatoare a sistemelor integrative se exercită datorită controlului permanent asupra activităților nervoase, prin jocul influențelor inhibitoare sau facilitatoare. Între activitatea acestor structuri există relații de influențare reciprocă prin mecanisme de *feed-back* pozitiv și negativ.

20.4. SENSIBILITATEA EXTEROCEPTIVĂ

Pielea cuprinde un ansamblu de structuri, dispuse în trei straturi: epiderm, derm și hipoderm. Unele regiuni ale pielii sunt acoperite cu păr, altele nu prezintă astfel de diferențieri, alcătuind pielea glabră. Toate straturile pielii conțin o varietate largă de organe receptoare, constituind așa-numita clasă a exteroceptorilor. Unii dintre aceștia sunt reprezentați de terminații nervoase libere amielinice, iar alții prezintă o structură complexă, terminația nervoasă fiind înconjurată de structuri non-neurale, îmbrăcând aspectul de corpusculi (fig. 483).

La nivelul pielii glabre se întâlnesc: terminații nervoase libere, discuri tactile Merkel, corpusculi Krause, Meissner, Ruffini și Pacini, iar în pielea acoperită cu păr se găsesc: receptori anexați foliculului pilos, discuri Merkel și corpusculi Ruffini.

Mucoasele conțin receptori având aceleași caracteristici ca și receptorii cutanați, existând posibilitatea traducerii stimulilor de atingere, temperatură, durere etc.

Stimularea receptorilor cutanați poate genera senzații de atingere, presiune, vibrație, variație termică etc. Stimularea mecanică inofensivă a pielii determină senzația de atingere. Dacă se apasă pielea cu un stilet și această manevră persistă, senzația se păstrează o perioadă de timp, dar scade treptat, dispărând după câteva minute. În cazul în care apăsarea stiletului este mai puternică, astfel încât să se producă modificări și în

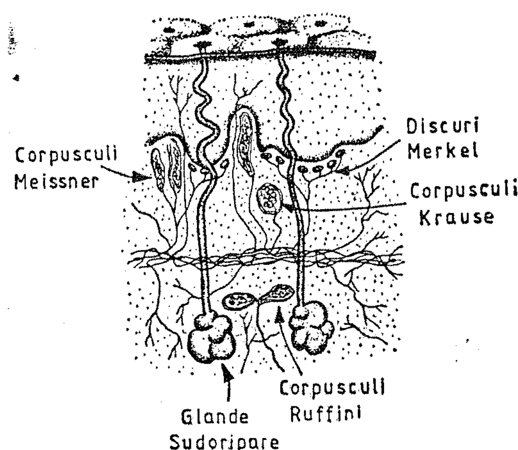


Fig. 483. Distribuția diferitelor categorii de exteroceptori (Mountcastle. *Medical Physiology,* 1968).

țesutul subcutanat, senzația poate persista mai multe minute, fiind cunoscută sub denumirea de „presiune profundă". Dacă pielea este antrenată în mișcări oscilante rapid repetate (frecvență mai mare de 10—20 c/s), apare senzația de vibrație, iar când un obiect este mișcat ușor și încet deasupra pielii, se produce senzația de gâdilare.

Creșterea temperaturii pielii cu mai mult de 0,2°C produce senzația de căldură, iar scăderea temperaturii, senzația de rece. Dacă variațiile termice depășesc temperatura de 45—46°C sau scad sub 10°C apare senzația de durere. Stimularea mecanică și chimică care produce o iritație sau leziuni cutanate determină, de asemenea, senzația de durere. Dacă însă leziunile cutanate, așa cum se întâmplă în cazul unor procese inflamatorii, nu produc durere, apare senzația de mâncărime.

Din cele prezentate anterior, rezultă că pielea umană conține receptori care semnalizează: (1) modificări mecanice cu caracter inofensiv sau sub formă de noxă; (2) modificări termice ușoare sau drastice, cu caracter de durere. Aceste modalități de semnalizare a variațiilor energetice cu care pielea poate veni în contact poartă numele de exterorecepție, iar structurile capabile să traducă astfel de stimuli fac parte din grupurile mecanoreceptorilor, termoreceptorilor și nociceptorilor.

Mecanoreceptorii sunt structuri capabile să genereze potențiale de acțiune cu frecvență ridicată, proporțională cu intensitatea stimulilor mecanici inofensivi.

Termoreceptorii răspund prin descărcări de frecvență ridicată la stimuli inofensivi. Se cunosc două tipuri de termoreceptori: unii sunt capabili să sesizeze creșterea, iar cel de al doilea tip, scăderea temperaturii cutanate.

Receptorii pentru detectarea variațiilor termice superioare temperaturii cutanate sunt reprezentați de terminații nervoase libere amielinice

și în mai mică măsură prin fibre nervoase mielinizate, subțiri. Acești receptori descarcă impulsuri din momentul în care temperatura cutanată a organismului depășește valoarea de 35°C. Cei mai mulți receptori generează potențiale în timpul creșterii temperaturii și foarte puțini prezintă descărcări susținute. Dacă temperatura cutanată prezintă o nouă creștere, se observă o nouă modificare a frecvenței de descărcare în timpul și puțin după instalarea nivelului termic nou (componenta fazică), concomitent apărând și descărcări susținute (componenta tonică). Când temperatura atinge valori de 45—47°C, componenta tonică înregistrează un vârf de activitate, la care se asociază și o semnificativă creștere a frecvenței potențialelor.

Receptorii pentru rece la primate aparțin aproape în exclusivitate fibrelor nervoase mielinizate. Activitatea acestora este complementară termoreceptorilor pentru cald, în sensul că ei prezintă o activitate tonică inițială. Cele mai multe fibre descarcă impulsuri la o temperatură cuprinsă între 15—30°C, cu un vârf de activitate între 2° și 30°C.

Cei mai mulți receptori pentru rece nu răspund la temperaturi mai mari de 35°C, până când acestea nu ating valori de 43—47°C. La aceste valori, când temperatura prezintă acțiuni nocive, termoreceptorii pentru rece încep să descarce impulsuri în mod „paradoxal". S-a observat că și termoreceptorii pentru cald descarcă impulsuri în mod paradoxal, dar frecvența lor de descărcare este foarte redusă, iar numărul lor este cu totul restrâns.

Nociceptorii nu răspund decât atunci când stimulii nociceptivi ating intensități care produc leziuni biochimice, funcționale sau morfologice în țesuturile conținătoare sau când excitantul are intensitate foarte apropiată de aceștia din urmă.

În funcție de natura stimulului care poate genera potențiale de acțiune, receptorii pielii hirsute se clasifică în: (1) receptori de detecție a poziției; (2) receptori de viteză; (3) receptori pentru accelerație.

O poziție constantă a stimulului poate fi obținută prin deplasarea bruscă a pielii într-o nouă poziție. Acești receptori prezintă un vârf de descărcări în momentul acțiunii stimulului, după care rata de activare scade.

Receptorii de viteză, reprezentați de corpusculii Meissner, răspund dependent de bruschețea de deformare a pielii și se adaptează relativ lent. Un tip particular al acestora îl reprezintă receptorii anexați firului de păr, care descarcă numai în timpul mișcării tijei; reținerea părului în poziția nouă este urmată de încetarea generării potențialelor de acțiune. Frecvența descărcărilor este direct proporțională cu viteza de deplasare a firului de păr.

Receptorii care detectează accelerația, de tipul corpusculilor Pacini ce descarcă în momentul variației intensității stimulului, au frecvența de activare proporțională cu mărimea variației energetice. Acești receptori se adaptează foarte repede și nu transmit informații despre profunzimea și viteza de acțiune a stimulului.

20.4.1. ANALIZA ȘI INTEGRAREA INFORMAȚIILOR EXTEROCEPTIVE

Informațiile preluate din mediul înconjurător de către exteroceptori generează senzația specifică prin prelucrarea adecvată la nivelul scoarței cerebrale. Aceste impulsuri nu ajung însă în mod direct la nivelul scoarței, întrucât, în mod obișnuit, între periferie și cortex se interpun mai multe stații de releu care fac parte din sistemul somestezic.

Toate fibrele nervoase care provin de la nivelul exteroceptorilor sunt dendrite ale neuronilor senzitivi extranevraxiali, cu sediul fie în ganglionii spinali de pe rădăcina posterioară a nervilor spinali sau în omologii lor de pe traseul nervilor cranieni. Axonii acestor neuroni pătrund în nevrax. Cea mai mare parte a fibrelor groase (A-beta) intră în cordonul posterior. Fibrele senzitive mai subțiri (A-delta și C) ca, de altfel, și colateralele fibrelor groase, după ce urcă sau coboară pe parcursul câtorva metamere, fac sinapsă cu deutoneuronul din cornul posterior, iar axonii acestor neuroni dau naștere căilor spino-talamice antero-laterale. Această separare a fibrelor, încă din porțiunile incipiente ale căilor de conducere, materializează prelucrarea adecvată a informațiilor, dând naștere celor două compartimente: sistemul cordoanelor posterioare și sistemul spino-talamic.

Sistemul cordoanelor posterioare cuprinde fibre mielinizate, groase, cu viteză mare de conducere (35—70 m/s), având o orientare spațială în raport cu originea lor periferică. Sistemul spino-talamic include fibre nervoase subțiri, unele nemielinizate, cu viteza de conducere redusă (1—15 m/s). Aceste diferențe trădează caracterul informațiilor senzitive care sunt conduse de cele două sisteme. Informațiile care trebuie transmise rapid, cu fidelitate temporară și care detectează diferențe minime de intensitate sunt transmise pe calea sistemului cordoanelor posterioare. De asemenea, sistemul cordoanelor posterioare conduce impulsuri care informează sistemul nervos central în legătură cu localizarea precisă a unor puncte de pe suprafața organismului. Spre deosebire de sistemul cordoanelor posterioare, care transmite doar informații mecano-receptive, sistemul spino-talamic transmite un evantai larg de informații somestezice (tact difuz, cald, rece, durere).

20.4.1.1. Transmiterea informațiilor pe calea sistemului cordoanelor posterioare

Sistemul cordoanelor posterioare este alcătuit din trei neuroni (fig. 484). Primul neuron se găsește în ganglionii senzitivi extranevraxiali. Axonii acestora, pătrunzând în nevrax, în cordoanele posterioare, au traseu ascendent spre nucleii coloanei dorsale (gracilis și cuneatus) de la nivelul bulbului rahidian. Orientarea spațială somatotopică are loc încă de la acest nivel. Astfel, fibrele din regiunile inferioare ale corpului au localizare centrală, iar fibrele din segmentele lombare, toracice și cervicale se adaugă succesiv acestora din urmă, ocupând partea laterală a sistemului.

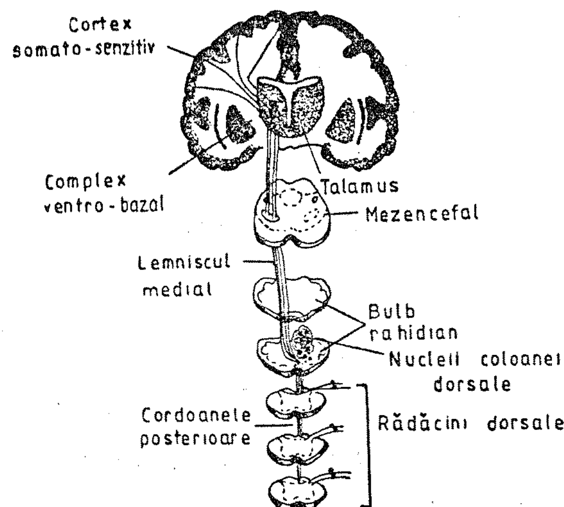


Fig. 484. Diagrama sistemului cordoanelor posterioare.

Al doilea neuron este situat la nivelul bulbului rahidian, iar axonul său, după ce se încrucișează la scurtă distanță de la emergență, se îndreaptă spre talamus pe calea lemniscului median, terminându-se în nucleul ventro-bazal.

Neuronii din nucleii coloanei dorsale prezintă un grad ridicat de specificitate, iar descărcările mimează activitatea diferitelor clase de receptori periferici. Câmpul receptor al deutoneuronului este mai larg decât al protoneuronului, la acest nivel realizându-se importante fenomene de convergență. În același timp, întrucât foarte mulți neuroni din nucleii coloanei dorsale pot fi activați de impulsuri provenite de la un singur câmp receptor, au loc multiple procese de divergență. Datorită proceselor de convergență și divergență care se petrec la acest nivel, nucleii coloanei dorsale contribuie la acuitatea discriminării periferice. În realizarea acestor procese sunt incriminate două mecanisme: (1) inhibiția presinaptică și (2) inhibiția recurentă colaterală. Împreună, aceste mecanisme realizează așa-numitul fenomen de inhibiție laterală.

Inhibiția presinaptică este realizată prin intermediul unui interneuron excitator, care este activat prin colateralele fibrelor aferente primare. Axonii interneuronului fac sinapsă cu deutoneuronul în apropierea terminațiilor fibrelor aferente primare. Activarea interneuronului induce o depolarizare prelungită a membranei axonilor neuronului primar, așa încât potențialul de acțiune care ajunge în porțiunea terminală va avea o amplitudine mai redusă și, în consecință, se va elibera o cantitate mai mică de mediator chimic. Rezultatul reducerii cantității de mediator eliberat se materializează printr-un potențial postsinaptic excitator (PPSE) mai mic la nivelul membranei postsinaptice. În aceste circumstanțe, pro-

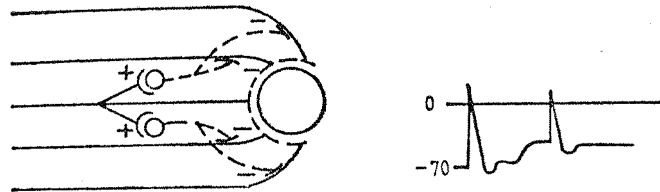


Fig. 485. Mecanismul inhibiției presinaptice.

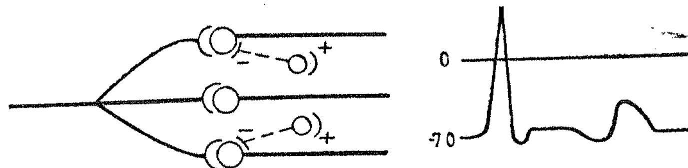


Fig. 486. Inhibiția prin colaterale recurente.

babilitatea de activare a deutoneuronului este mai redusă, datorită fenomenului de inhibiție presinaptică (fig. 485).

Cel de-al doilea mecanism care concură la procesul de localizare somestezică se realizează prin intermediul colateralelor celui de-al doilea neuron, care activează un interneuron inhibitor. Acesta va acționa prin mecanism de *feed-back* asupra deutoneuronului (fig. 486). În mod normal, impulsul aferent este capabil să genereze potențialul de acțiune la nivelul deutoneuronului. Dar, dacă impulsul aferent ajunge odată cu potențialul inhibitor generat de fibrele recurente, nu este suficient ca PPSE astfel generat să atingă valoarea prag pentru generarea unui nou *spike*-potențial și, deci, deutoneuronul nu va fi capabil să transmită impulsul aferent. Acest fenomen de inhibiție recurentă limitează procesele de divergență, contribuind la creșterea acuității de transmitere a informației.

Limitând procesele de convergență, prin intermediul inhibiției presinaptice primare, și a celor de divergență, prin inhibiție recurentă, inhibiția laterală reprezintă o modalitate comună de adâncire a procesului de discriminare periferică.

Al treilea neuron al căilor exteroceptive se află în complexul ventrobazal al talamusului, iar axonul său proiectează în cortexul somato-senzitiv ipsilateral. Cea mai mare parte a fibrelor lemniscului medial face sinapsă în nucleul ventral postero-lateral (VPL) și doar o mică parte în nucleul ventral postero-medial (VPM).

Studii electro-fiziologice au precizat că există o organizare somatotopică cu reprezentare tridimensională a hemicorpului controlateral. Replica talamică a imaginii corpului este distorsionată. Capul, fața, degetele și mâna sunt mult mai larg reprezentate decât trunchiul și părțile proximale ale membrelor. La acest nivel, extremitatea cefalică ocupă partea mediană, iar zonele inferioare ale corpului, regiunile laterale ale VPL.

Alături de specificitatea somatotopică, neuronii complexului ventro-bazal prezintă o mare specificitate pentru celelalte căi.

Caracteristica funcțională cea mai importantă a căilor sistemului cordoanelor posterioare este *fidelitatea de transmitere*, înțelegându-se prin aceasta că, de fiecare dată când se stimulează un punct periferic, se generează un semnal care este condus până la nivelul cortexului somestezic. Dacă intensitatea stimulului crește, are loc o creștere proporțională a descărcărilor și la nivelul scoarței cerebrale. În sfârșit, stimularea unei zone precise de pe suprafața corpului determină activare neuronală într-o zonă corespunzătoare de la nivelul scoarței cerebrale (fig. 487).

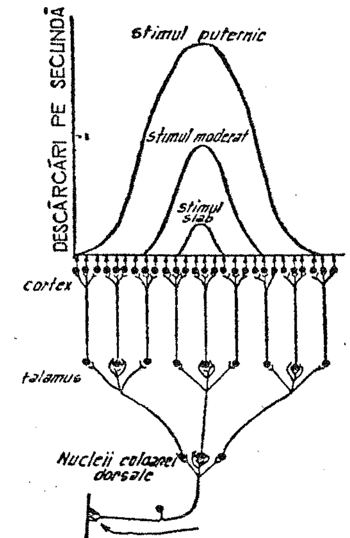


Fig. 487. Modalitatea de transmitere către scoarța cerebrală a unui semnal reprezentând stimularea periferică punctiformă.

În cazul creșterii intensității stimului, deși plaja de activare neuronală din sistemul somestezic crește datorită fenomenelor de divergență, frecvența de descărcare cea mai mare o prezintă neuronii din porțiunea centrală a ariei corticale la care este racordat receptorul respectiv. De asemenea, când se stimulează un receptor cutanat, este excitat mai intens un anumit punct de la nivelul cortexului somestezic, deși un oarecare grad de activare se observă și în zonele vecine, dar acestea sunt mai puțin intens stimulate. Astfel, cortexul senzitiv poate detecta localizarea precisă a semnalelor care ajung de la periferie.

20.4.1.2. Cortexul somato-senzorial

Segmentul final al sistemului cordoanelor posterioare la primate este situat în lobul parietal (sulcus centralis). La acest nivel proiectează axonii neuronilor din complexul ventro-bazal al talamusului ipsilateral (radiațiile talamo-corticale). În realitate, proiecțiile somestezice talamo-corticale se realizează în două regiuni ale lobului parietal, cunoscute sub numele de arie somato-senzitivă primară (SI) și secundară (SII). Aria somato-senzitivă I se întinde pe o zonă mai largă, cuprinzând girusul postcentral, în timp ce aria somestezică secundară — partea laterală a girusului postcentral, adiacentă lobului temporal, închisă de șanțul Sylvius (fig. 488).

Aria somato-senzitivă primară primește proiecția aferențelor specifice de la complexul talamic ventro-bazal. Și la acest nivel există o reprezentare somatotopică a suprafeței controlaterale a organismului. În

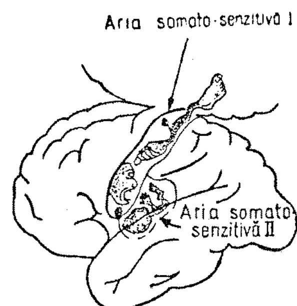


Fig. 488. Organizarea somatotopică a ariilor corticale somato-senzitive primară și secundară.

această zonă, suprafața controlaterală a corpului se proiectează punct cu punct, reprezentarea *(homunculus senzitiv)* fiind proporțională cu densitatea receptorilor periferici.

Aria somato-senzitivă primară prezintă o organizare funcțională neuronală columnară, perpendicular pe suprafața scoarței. Această dispoziție dă posibilitatea neuronilor dintr-un anumit strat să realizeze legături funcționale cu neuronii din straturile imediat supra- sau subiacente. Funcțiile acestor coloane neuronale sunt mai puțin bine precizate, dar se cunoaște că:

a) semnalele senzitive aferente activează mai întâi neuronii din stratul IV pentru ca, apoi, informația să fie transmisă către straturile superficiale și profunde;

b) straturile I și II primesc influxuri difuze și nespecifice, conduse prin formațiunea reticulată, cu rol în menținerea unui nivel de excitabilitate corticală;

c) neuronii din straturile V și VI trimit axoni în alte zone corticale și la talamus, trunchi cerebral și chiar la nivel medular.

Aria somato-senzitivă secundară prezintă, de asemenea, o organizare somatotopică. Dar, spre deosebire de aria SI, la acest nivel există o reprezentare bilaterală.

Organizarea funcțională columnară a ariei SII este mixtă, în sensul că unele unități răspund specific doar la un anumit tip de stimuli cu strictă localizare, în timp ce alte unități pot fi activate de mai multe tipuri de stimuli și de pe o largă arie a suprafeței corporale. Acest aspect funcțional pare a fi rezultatul faptului că aria SII primește proiecții nu numai de la nivelul complexului talamic ventro-bazal, ci și de la zone mai posterioare ale nucleilor talamici, unde se găsește releul sistemului lemniscal spinal.

Sistemul cordoanelor posterioare conduce impulsuri care informează asupra impactului tactil, ce necesită un grad ridicat de localizare și intensitate a stimulului.

Discriminarea spațială. Testarea capacității tactile a unui subiect se realizează prin „capacitatea de discriminare spațială". Stimularea concomitentă a două puncte la nivelul suprafeței cutanate poate genera impresia stimulării doar a unui punct sau a două puncte diferite, în funcție de distanța dintre zonele stimulate și de regiunea stimulată. Astfel, la nivelul degetelor mâinii, distanța minimă capabilă să producă senzația stimulării a două puncte diferite se obține chiar dacă între zonele stimulate există o depărtare doar de 2 mm, în timp ce în zona dorsală a trunchiului acestea trebuie să fie distanțate între 20 și 50 mm. Acest

proces este rezultatul faptului că zonele cutanate care prezintă un grad ridicat de discriminare spațială sunt larg reprezentate la nivelul ariei SI și invers în cazul suprafețelor care au capacitate discriminativă redusă.

Analizând reprezentarea corticală a stimulării celor două puncte cutanate, se observă că zona rezultantă are două vârfuri de descărcare maximă, separate printr-o depresiune care permite cortexului senzitiv să detecteze prezența celor două puncte stimulate (fig. 489).

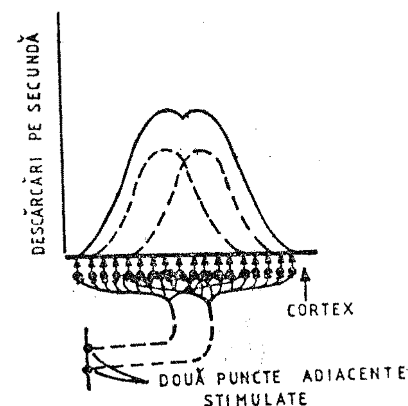


Fig. 489. Transmiterea către scoarța cerebrală a impulsurilor generate prin stimularea simultană a două puncte cutanate adiacente.

Informarea rapidă asupra modificărilor periferice. Sistemul cordoanelor posterioare este capabil să informeze în timp util orice modificare survenită la nivel periferic. Acest sistem poate să răspundă în mod adecvat la frecvențe de acțiune ale stimulului între 100 și chiar 400—500 de cicli pe secundă. Maniera respectivă de răspuns permite îndreptarea imediată a atenției spre zona respectivă și declanșarea unor reacții adecvate pentru evitarea pericolelor.

20.4.1.3. Transmiterea informațiilor pe calea sistemului lemniscal spinal (sistemul cordoanelor antero-laterale)

Sistemul cordoanelor antero-laterale, sau spino-talamic, conduce semnale care nu reclamă o localizare precisă și nici viteză mare de conducere. Prin intermediul acestor căi sunt conduse: informațiile nociceptive, excitațiile termice (cald și rece), senzațiile de contact brusc, presiune cu capacitate redusă de localizare și discriminare a intensității, gâdilare, prurit și cele sexuale. Pe baza unor criterii filogenetice și funcționale, sistemul lemniscal spinal cuprinde mai multe părți: (1) lemniscul neospinal (tractul neospino-talamic); (2) lemniscul paleospinal (tractul paleospino-talamic); (3) lemniscul arhispinal (tractul spino-reticular). Fibrele care intră în constituția acestor tracturi fac parte din grupa A-delta (mielinizate) și C (nemielinizate).

Primul neuron al acestor căi se află în ganglionul spinal, axonul acestuia în cornul posterior medular, unde face sinapsă cu deutoneuronul căii.

Distribuția ulterioară a fibrelor sistemului lemniscal spinal este diferită (fig. 490). Astfel, axonul deutoneuronului tractului neospino-talamic, după ce se încrucișează, intră în cadranul antero-lateral medular și se

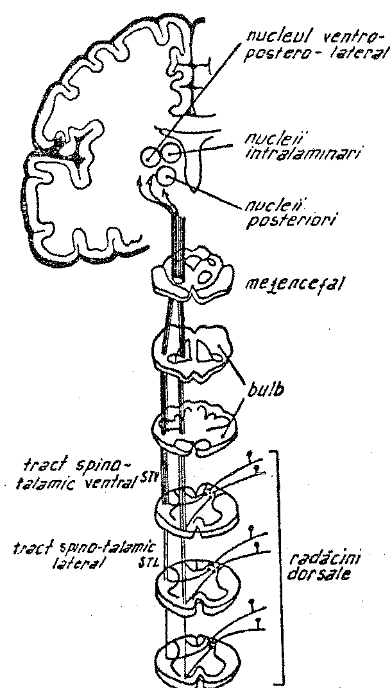


Fig. 490. Reprezentarea grafică a sistemului lemniscal spinal.

termină în porţiunea caudată a complexului ventro-bazal talamic, unde se distribuie somatotopic.

Axonii neuronilor talamici proiectează strict somatotopic în aria somato-senzitivă principală, în funcţie de tipul de informaţii conduse. În cazul căilor lemniscului paleospinal, aferenţele primare pătrund în cornul dorsal medular şi realizează sinapsă cu un număr variabil de interneuroni. Axonii interneuronilor pătrund în cadranul antero-lateral medular de partea opusă şi se termină în nucleii posteriori ai talamusului dorsal şi în grupul nuclear intralaminar. Axonii neuronilor din nucleul talamic posterior proiectează în aria somato-senzitivă secundară, prezentând un anumit grad de repartiţie somatotopică, în timp ce axonii neuronilor din grupul intralaminar se distribuie difuz la nivelul lobilor frontal şi parietal. Căile paleospino-talamice au reprezentare bilaterală la nivelul cortexului cerebral şi nu realizează o organizare somatotopică. Căile arhispino-talamice sunt cele mai vechi din punct de vedere al evoluţiei ontogenetice. Fibrele aferente spinale emit numeroase colaterale, care fac sinapsă cu interneuroni din substanţa cenuşie medulară. Axonii interneuronilor proiectează bilateral atât prin sistemul propriospinal, cât şi prin fibre care intră în cadranul medular antero-lateral, terminându-se difuz în formaţiunea reticulată bulbo-pontină. Axonii neuronilor reticulaţi fac sinapsă în diferiţi nuclei talamici, care proiectează difuz la nivelul scoarţei cerebrale.

Natura exactă a caracterelor transmisiei pe calea sistemului lemniscului spinal nu este la fel de bine cunoscută ca în cazul sistemului cordoanelor posterioare. În afara faptului că cele două sisteme conduc impulsuri cu caracter informaţional diferit, ambele tipuri de căi transmit informaţii mecanoreceptoare, dar, în timp ce căile sistemului cordoanelor posterioare transmit informaţii mecanoreceptoare cu caracter critic, fasciculul spino-talamic anterior conduce impulsuri mecanoreceptoare de tip frust.

În sfârşit, este subliniat faptul că informaţiile exteroceptive de la nivelul feţei şi capului sunt preluate de dendrite ale neuronului senzitiv

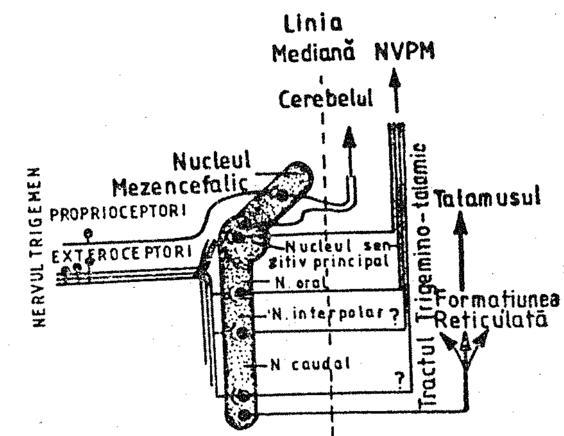


Fig. 491. Sistemul aferent trigeminal.

al nervului trigemen. Axonii protoneuronilor pătrund în trunchiul cerebral la nivel pontin, după care se împart într-un subgrup ascendent, ce se termină în nucleul senzitiv al trigemenului, şi unul descendent, care face sinapsă în nucleul spinal al nervului V. După încrucişare, axonii deutoneuronilor fac sinapsă în complexul talamic ventro-bazal de partea opusă, iar neuronii talamici proiectează în aria somato-senzitivă corticală primară, prezentând distribuţia somatotopică şi specificitatea de stimulare (fig. 491).

20.5. SENSIBILITATEA INTEROCEPTIVĂ

Sensibilitatea interoceptivă este asigurată de receptorii viscerali şi căile senzitive vegetative spino-reticulo-talamo-corticale. În general, viscerele nu sunt dotate cu formaţiuni receptoare specializate. Ele îşi datoresc sensibilitatea, în majoritatea cazurilor, terminaţiilor nervoase libere din parenchimul sau vasele organului respectiv. Excepţie fac doar baro- şi chemoreceptorii de la nivelul zonelor reflexogene, precum şi voloreceptorii cardiaci şi mecanoreceptorii pulmonari, discutaţi la reglarea activităţilor cardio-vasculare şi respiratorii. Fibrele senzitive (dendritice) plecate de la nivelul viscerelor merg pe traiectul nervilor simpatici şi parasimpatici până la ganglionii spinali, unde are sediul corpul celular al protoneuronului căii aferente interoceptive. În cazul aferenţelor vagale, corpul celular al primului neuron senzitiv se găseşte în ganglionul nodos. Axonii protoneuronilor respectivi pătrund împreună cu rădăcinile dorsale ale nervilor spinali în coarnele posterioare ale măduvei, pentru a se articula atât cu deutoneuronul căii aferente interoceptive, cât şi cu cel de-al doilea neuron al căii senzitive exteroceptive. Calea aferentă vegetativă urcă de-a lungul substanţei cenuşii periependimare, traver-

sând releele polineuronale ale acesteia, până în formațiunea reticulată a trunchiului cerebral. De aici, calea vegetativă a sensibilității viscerale străbate rețeaua polisinaptică a formațiunii reticulate ascendente pentru a ajunge la nucleii reticulați talamici și a proiecta difuz mesajele interoceptive pe întreaga suprafață a scoarței cerebrale. Datorită acestui fapt, stimularea receptorilor viscerali determină potențiale evocate simultan în diferite arii corticale.

Fibrele căii aferente interoceptive care au făcut sinapsă cu neuronii medulari exteroceptivi vor transmite informațiile preluate de la viscere spre scoarța cerebrală pe calea specifică spino-talamo-corticală laterală a sensibilității termo-algezice. Întrucât fibrele senzitive cutanate și viscerale converg spre aceiași neuroni ai căii aferente spino-talamice, durerea viscerală va fi resimțită și într-un alt teritoriu cutanat decât cel care corespunde topografic viscerului respectiv. Ca exemplu poate fi dată convergența în măduvă a fibrelor care transportă stimulii nocivi de la nivelul cordului cu cei ce conduc excitațiile de pe marginea internă a membrului superior stâng și din regiunea precordială. De aceea, durerea cardiacă este resimțită precordial și pe marginea cubitală a antebrațului. Numeroase alte exemple de durere reflectată oferă practica medicală.

20.6. SENSIBILITATEA PROPRIOCEPTIVĂ

Transpusă inițial la ansamblul de senzații provenite de la receptorii articulari care însoțesc și conștientizează starea pozițională și de mișcare a unui segment de corp, noțiunile de sensibilitate kinetică și analizator kinestezic capătă un înțeles mult mai larg și precis, odată cu includerea în cadrul acestora a receptorilor fusali musculari și tendinoși.

Deși s-au făcut numeroase investigații pe baza unui arsenal variat de tehnici moderne, datele acumulate până în prezent nu conturează o idee unitară asupra structurilor și mecanismelor prin care propriocepția kinestezică creează o imagine obiectivă asupra întregului corp în diversele sale momente de solicitare statică și dinamică.

Câteva aspecte privind proprioceptorii, căile de transmitere și proiecțiile lor cortico-subcorticale, pe de o parte, cât și mecanismele kinestezice și implicațiile lor funcționale, pe de alta, se impun în consensul locului pe care îl ocupă astfel de informații în perfecționarea diverselor deprinderi și acte motorii, ca procese obligatorii în adaptarea organismului la mediu.

20.6.1. RECEPTORII KINESTEZICI

Considerați ca mecanoreceptori ai sistemului locomotor, în acest grup sunt incluși atât receptorii articulari, reprezentanți de corpusculii Ruffini, organele Golgi articulare și corpusculii Vater-Pacini modificați, alături de corpusculii Pacini paraarticulari, cât și receptorii musculari reprezentați de fusurile neuro-musculare și organele tendinoase Golgi.

Receptorii articulari. *Corpusculii Ruffini.* Dintre toți receptorii, aceștia sunt cel mai frecvent întâlniți, fiind situați în țesutul conjunctiv al capsulei articulare; ei sunt capabili de a suporta deformările produse în diferite direcții în care articulația este mobilizată. Ca receptori cu adaptare lentă din punct de vedere electro-fiziologic, corpusculii Ruffini sunt sensibili atât la schimbările de poziție, cât și la cele de direcție a mișcării, prezentând o activitate electrică spontană permanentă. De aici și noțiunea de poziție a unui membru în stare de imobilitate, frecvența descărcărilor în timpul mișcării fiind în funcție de rapiditatea și amplitudinea acesteia.

Activitatea unor astfel de corpusculi și, deci, sensibilitatea lor sunt modulate prin contracția mușchilor cu inserție pericapsulară.

Corpusculii Golgi. Situați în ligamente, funcția lor este apropiată de cea a corpusculilor Ruffini. Spre deosebire de aceștia, ei nu sunt influențați de contracția mușchilor pericapsulari, fiind sensibili în special la variațiile posturale și foarte puțin la mișcare.

Înregistrările unor biopotențiale de receptor au evidențiat existența unor descărcări care variază cu poziția articulației, prezentând o adaptare foarte lentă.

Corpusculii Pacini. Dispuși, de asemenea, la nivelul ligamentelor articulare, aceștia sunt foarte sensibili la mișcări rapide și la vibrații. După unii autori (Skoglund), corpusculii Pacini ar putea fi considerați ca veritabili detectori de accelerație.

Receptorii musculo-tendinoși. *Fusul neuro-muscular.* Reprezintă o formațiune proprioceptivă dispusă în paralel cu fibrele musculare striate extrafusale, conținând un număr de 2—10 fibre (intrafusale), cu nuclei concentrați în regiunea ecuatorială „mio-tubulară".

Actualmente, se vorbește de existența a două tipuri de fibre intrafusale la nivelul fusului neuro-muscular la mamifer, și anume (fig. 492): fibre în care îngrămădirea nucleilor este asociată cu o dilatare a zonei centrale, denumite *fibre cu sac nuclear*, și fibre în care nucleii au o dis-

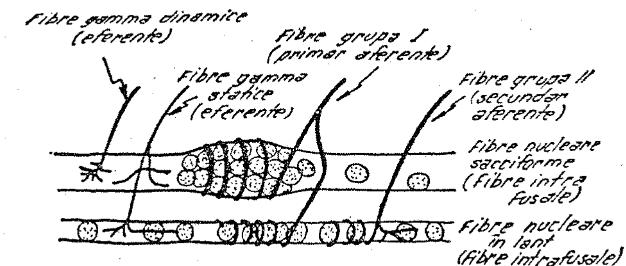


Fig. 492. Legăturile fibrelor nervoase terminale cu fibrele musculare sacciforme și cu fibrele musculare nucleare în lanț (Guyton, 1976).

poziție în șir unic, denumite *fibre cu lanț nuclear*, fiind atașate lateral primelor.

Ambele tipuri de fibre prezintă o inervație senzitivă primară de conducere rapidă, reprezentată de fibre aferente de tip Ia, prin care sunt transmise informațiile kinestezice musculare privind gradul de întindere, permițând o permanentă adaptare tonică de postură și mișcare la variația lungimii și vitezei de întindere musculară. Se discută și prezența unor aferențe secundare de tip II atașate fibrelor cu lanț nuclear, care ar semnala doar alungirea instantanee a mușchiului.

Inervația motorie a fibrelor intrafusale este asigurată prin două tipuri de fibre eferente gamma, și anume: fibre gamma „dinamice", terminate „în placă" pe fibrele intrafusale cu sac nuclear, și fibre gamma „statice", terminate „cuadrilat" pe fibrele intrafusale cu lanț nuclear.

Organele tendinoase (corpusculii Golgi). Plasate în serie cu fibrele musculare în intimitatea tendoanelor (fig. 493), acestea sunt constituite dintr-o bogată rețea de terminații nervoase, care vehiculează spre axul cerebro-spinal informația kinestezică asupra variațiilor tensionale musculo-tendinoase, prin intermediul unor aferențe senzitive de conducere rapidă de tip Ib.

20.6.2. CĂILE DE TRANSMISIE A PROPRIOCEPȚIEI KINESTEZICE

Având dublă origine, articulară și musculo-tendinoasă, informațiile kinestezice sunt dirijate de-a lungul axului cerebro-spinal, pe de o parte, prin calea lemniscală rapidă a sensibilității superficiale tactile și profunde proprioceptive conștiente și, pe de alta, prin calea lentă extralemniscală de conducere a sensibilității proprioceptive inconștiente.

Sensibilitatea mio-artrokinetică conștientă. Împrumutând calea lemniscală proprioceptivă conștientă, informația kinestezică este vehiculată spre cortex prin intermediul a patru neuroni: periferic, nucleo-talamic, talamo-cortical și intracortical. Cu origine în ganglionul rahidian, primul neuron culege informațiile artrokinestezice conștiente de la nivelul receptorilor Pacini și Golgi, prin intermediul unor terminații senzitive din grupul I (11—12 μm) și pe cele de la nivelul receptorilor Ruffini, prin terminații aferente din grupul II (7—10 μm).

Terminațiile axonale ale neuronilor ganglionari sunt grupate în fasciculele Goll și Burdach, care, prin intermediul releului sinaptic bulbar, transmit mai departe informația artrokinetică celui de-al II-lea neuron bulbo-talamic controlateral.

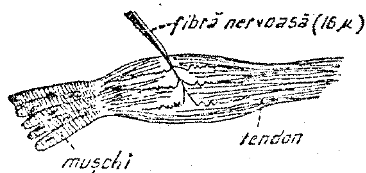


Fig. 493. Organul tendinos Golgi.

După ultimul releu în nucleul ventro-postero-lateral al talamusului, sensibilitatea artrokinetică urmează drumul celei tactile epicritice, prin intermediul celui de-al III-lea neuron tala-

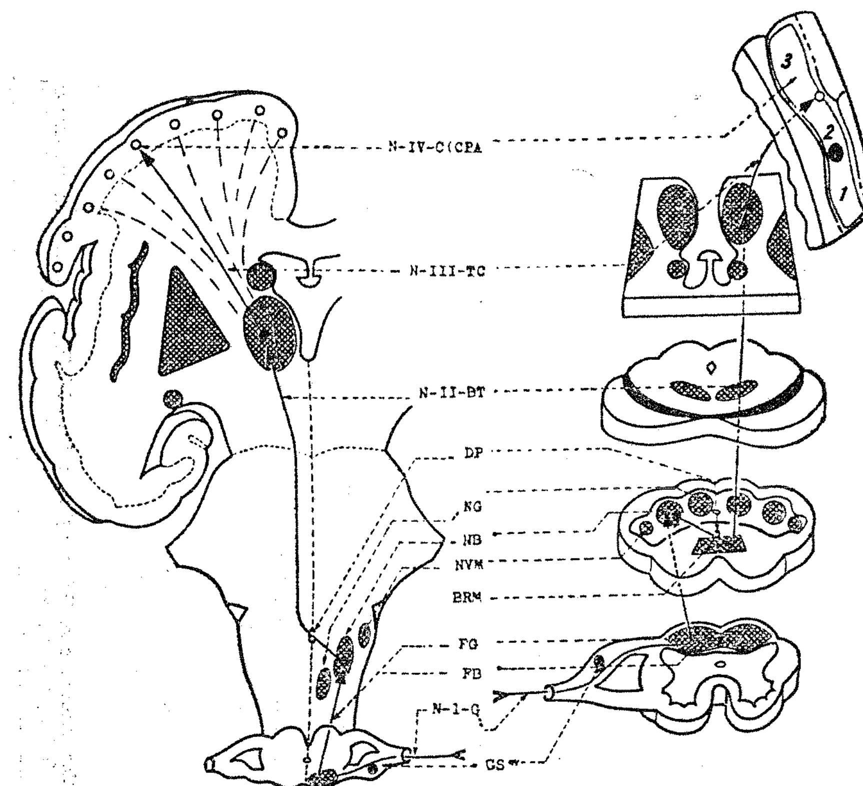


Fig. 494. Căile sensibilității mio-artrokinetice conștiente. GS, ganglion spinal. N-1-G, primul ganglion neuronal (periferic). FB—NB, fascicul și nucleu Burdach. FG—NG, fascicul și nucleu Goll. BRM, banda Reil mediană. NVM, nucleul von Monakow. DP, decusația piriformă. N-II-BT, al doilea neuron bulbo-talamic. N-III-TC, neuronul talamo-cortical. N-IV-C (CPA), neuronul din circumvoluțiunea parietală ascendentă (Bouret & Louis, 1971).

mo-cortical, până la nivelul circumvoluțiunii parietale ascendente (ariile S_1 și S_2) (fig. 494).

Cu organizare asemănătoare ariei S_1, aria S_2 prezintă în plus o bilateralitate a reprezentărilor senzitive, având o densitate mai redusă a proiectelor tactokinetice.

O parte a sensibilității proprioceptive conștiente face sinapsă în nucleul Von Monakow bulbar, fiind deviată spre cerebel, aducând un plus de informații la acest nivel, alături de unele aferențe ale sensibilității superficiale, care sunt dirijate spre aceleași arii corticale S_1, S_2.

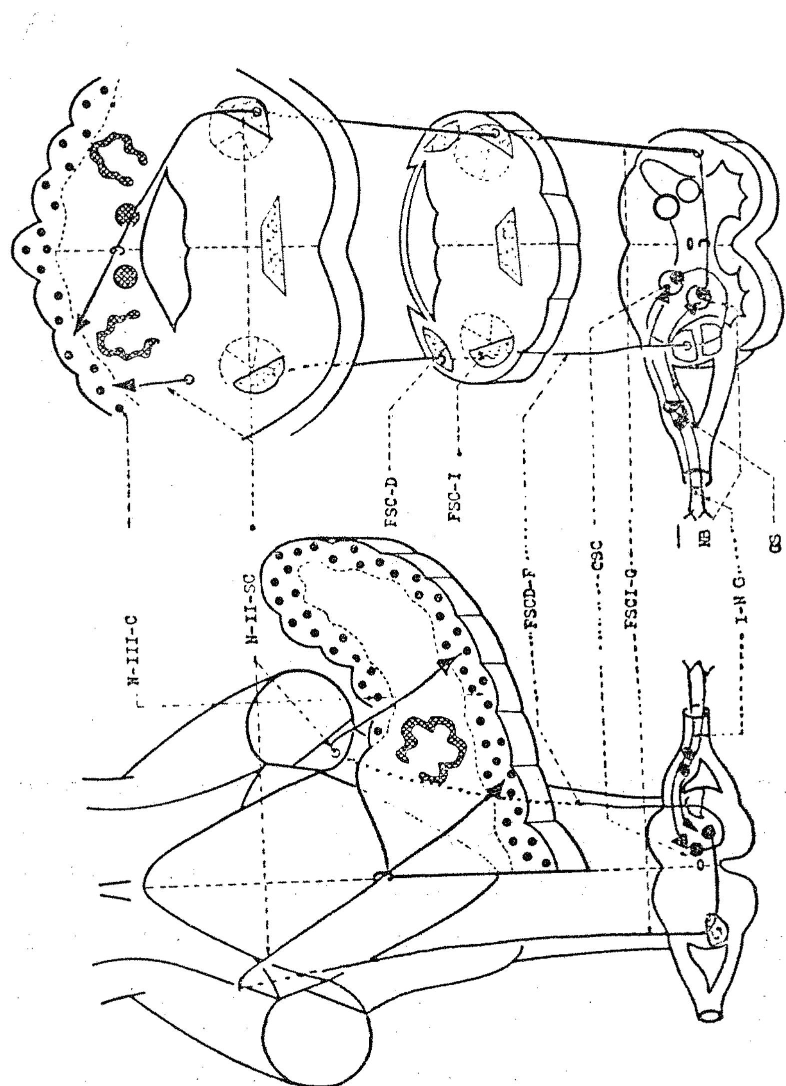


Fig. 495. Calea sensibilității miokinetice inconștiente. GS, ganglion spinal. I-NG, primul neuron ganglionar (periferic) Bechterew. CSC, coloana Stilling-Clarke. N-II-SC, al doilea neuron spino-cerebelos. N-III-C, al treilea neuron cortical paleo- și arhicerebelos. FSCI—G, fasciculul Gowers, FSCD—F, fasciculul Flechsig.

Sensibilitatea miokinetică inconștientă. Pe calea extralemniscală a sensibilității proprioceptive inconștiente sunt transmise influxurile determinate de întinderea musculo-tendinoasă, prin intermediul unor fibre nervoase cu diametru mare (10—20 μm) și cu o viteză de conducere dublă celor pentru sensibilitatea proprioceptivă conștientă.

Descărcările influxurilor nervoase modulate în frecvență sunt dirijate, prin aferențele Ia și, respectiv, Ib ale primului neuron cu sediul în ganglionul rahidian, spre măduvă unde, după primul releu sinaptic (coloana Clarke și nucleul Bechterew), iau calea fasciculelor spino-cerebeloase direct (Flechsig) și încrucișat (Gowers), pentru a ajunge la nivelul paleocerebelului, considerat, după cum se știe, un veritabil creier proprioceptiv (fig. 495).

Prin eferențele sale extrapiramidale subcorticale și corticale, informațiile miokinetice sunt preluate de sisteme reglatoare ale activității tonice musculare, ajungând în zona de proiecție corticală precentrală datorită vitezei mari de conducere, odată cu sensibilitatea proprioceptivă conștientă.

20.6.3. MECANISME ȘI IMPLICAȚII ALE PROPRIOCEPȚIEI KINESTEZICE

După introducerea termenului de kinestezie (Bastian, 1885), legat în special de simțul muscular al mișcării și cel de propriocepție (Sherrington, 1894), numeroși autori au fost antrenați în studiul mecanismelor intime care asigură acest simț al „poziției" și „mișcării". În acest sens, unii au considerat kinestezia ca „simț al forței" (Weber), alții ca „analizator detaliat al spațiului și timpului" (Secenov), pentru ca, mult mai târziu, aceasta să fie considerată ca „cea mai importantă dintre formele de sensibilitate" (Jenkins), fără de care ar fi imposibilă menținerea stațiunii bipede, deplasarea, vorbirea și alte importante activități motorii.

Astfel etichetată, kinestezia ar furniza în special informații privind schema mișcării și fazele ei, având ca excitanți adecvați diverși stimuli mecanici (de întindere, presiune, încordare, tracțiune), care acționează asupra sistemului artro-muscular în timpul activității locomotorii comandate și coordonate de sistemul nervos însuși.

În această situație, kinestezia poate fi considerată ca un veritabil *„feed-back"*, care permite informarea sistemului nervos asupra propriei sale activități (fig. 496).

În consecință, se poate afirma că diverse informații asupra mișcărilor active s-ar transmite prin intermediul sistemului articular proprioceptiv, receptorii musculari servind doar pentru corijarea activității tonice implicate în executarea adecvată a celor mai diverse mișcări.

Câteva particularități cu totul generale privind artrokinezia și miokinezia se impun în contextul existenței unor date încă controversate, în special asupra acesteia din urmă.

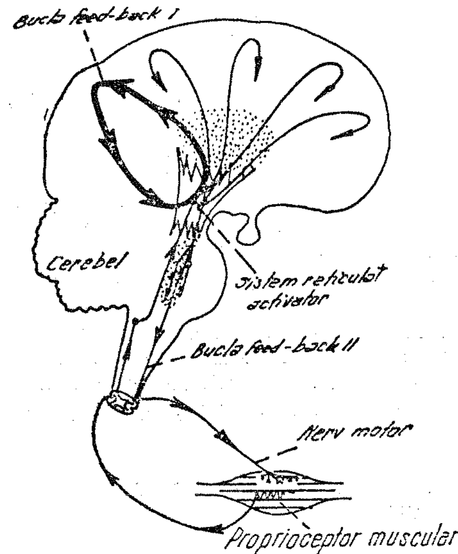


Fig. 496. Feed-back-ul senzorial kinestezic proprioceptiv implicat în reacţiile tonigene din starea de veghe (Ganong, 1977).

Kinestezia articulară. Date electro-fiziologice recente asupra receptorilor articulari sugerează ideea unor posibilităţi restrânse ale acestora ca surse de informare detaliată, încât, dacă kinestezia ar depinde numai de aceştia, atunci ea ar fi destul de ştearsă şi incompletă.

Unele cercetări electro-fiziologice (Bungers şi Clark) semnalează prezenţa unor răspunsuri maximale la mişcările articulaţiei femuro-tibiale de pisică, iar altele lansează ideea rolului kinestezic al eferenţelor fazice ca sursă a unei slabe activităţi de descărcare în poziţia articulară medie, fapt care ar justifica existenţa unei oarecare activităţi de descărcare tonică semnalată în acest caz.

Alţi cercetători (Mounteastle), pe baza unor culegeri de biopotenţiale monounitare din neuronii articulari, la nivelul talamusului de maimuţă, au emis ideea mecanismului de „integrare neuronală", care ar interveni în generarea unui semn informaţional util artrokinestezic pentru întreaga gamă de mişcări pluridirecţionale, acesta fiind valabil în special în cazul receptorilor cu adaptare lentă, tip Golgi.

Detectarea şi evaluarea mişcării angulare articulare ar fi asigurată de prezenţa unor receptori tonici şi fazici, în special, care ar emite trenuri de descărcări fazice strict corespunzătoare unor anumite intervale unghiulare. Unghiul de „activare", reflectând întreaga zonă deservită de receptorii articulari la o frecvenţă maximală, este cuprins între 15—30°, cunoaşterea lui având o deosebită importanţă în evaluarea clinică şi fiziologică a gradului şi modului de mobilizare articulară.

În acest caz, pragul de percepţie a mişcării, tradus în mobilizarea articulară, depinde, pe de o parte, de amplitudinea unghiulară şi, pe de alta, de viteza modificării acestuia, astfel încât în mişcările pasive percepţia articulaţiilor proximale este mult crescută în raport cu cea a articulaţiilor distale.

Kinestezia musculară. Particularităţile topografice şi de inervaţie ale celor două tipuri de receptori musculo-tendinoşi imprimă unele deosebiri în mecanismele kinestezice ale fiecăruia din aceştia, fapt care se reflectă şi în gradul lor cuplat de cooperare.

Mecanisme kinestezice fusale. (a) Întinderea pasivă: fusul neuromuscular este situat în paralel cu fibrele extrafusale. Când muşchiul este întins pasiv, fusurile se destind de asemenea. Această extensie produce o contracţie reflexă a fibrelor musculare extrafusale. Astfel, mecanismul fusal şi conexiunile sale reflexe constituie un sistem de retrocontrol, care acţionează pentru menţinerea lungimii muşchiului; dacă acesta este întins, descărcarea fusală creşte, producându-se o scurtare reflexă a muşchiului: dimpotrivă, dacă muşchiul se scurtează, descărcarea fusală scade şi muşchiul se relaxează.

Terminaţiile primare (fibrele anulo-spirale tip Ia şi secundare „în buchet") sunt ambele stimulate atunci când fusul se întinde, dar răspunsul este diferit.

Răspunsul primar măsoară lungimea instantanee şi viteza de întindere a muşchiului, în timp ce răspunsul secundar măsoară, în esenţă, lungimea sa momentană.

b) Întinderea activă: funcţionarea fusului este asigurată şi de întinderea sa activă, prin intervenţia diferenţiată a fibrelor gamma$_1$ şi gamma$_2$

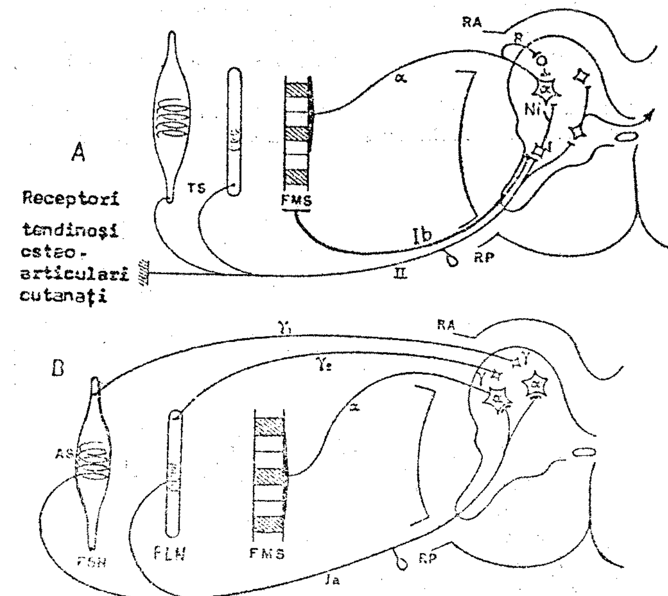


Fig. 497. Mecanisme kinestezice de reglare tonică. *A:* Mecanisme pasive secundare (II) şi primare (Ib şi Ia). *B:* Mecanisme active alfa—gamma. FMS, fibră musculară striată. RA—RP, rădăcină anterioară şi posterioară. NI, neuron intercalar. R, circuit Renshaw. FSN, fibră fusală cu sac nuclear. FLN, fibră fusală cu lanţ nuclear (Contamin & Sabourad, 1972).

implicate, după cum se ştie, în stabilizarea posturii şi a nivelului de veghe. Astfel, stimularea eferenţelor gamma dinamice de la nivelul fibrelor cu sac nuclear creşte sensibilitatea fusală la viteza de întindere, în timp ce aceeaşi solicitare a eferenţelor gamma statice ale fibrelor cu lanţ nuclear măreşte sensibilitatea fusală la extensia constantă şi susţinută. În acest mod, apare posibilitatea ajustării separate a răspunsurilor fusoriale la stările fazice şi tonice.

Dispozitivul neuro-fusal şi conexiunile sale reflexe ar constitui în acest caz un sistem de retrocontrol cibernetic pentru adaptarea lungimii corespunzătoare unei activităţi tonice musculare optimale, în care intervenţia unui mecanism cuplat alfa-gamma ar juca un rol esenţial (fig. 497).

Actualmente, se pare că un astfel de dispozitiv musculo-tendinos ar furniza informaţii pe care se bazează percepţia poziţiei şi mişcării unui segment de corp, însă aceasta din urmă este raportată la articulaţia respectivă şi nu la muşchiul însuşi.

Mecanisme kinestezice tendinoase. Interpuse în serie la fibrele musculare şi stimulate prin întinderi pasive şi contracţii active ale muşchiului, organele tendinoase Golgi apar ca elemente ale unui circuit de retrocontrol. Acestea ar controla tensiunea muşchiului într-o manieră analoagă servomecanismului fusal, care reglează, din contră, lungimea acestuia (Ganong).

În asigurarea unui astfel de mecanism, transmisia medulară a informaţiei tensionale, realizată prin intermediul aferenţelor senzitive de

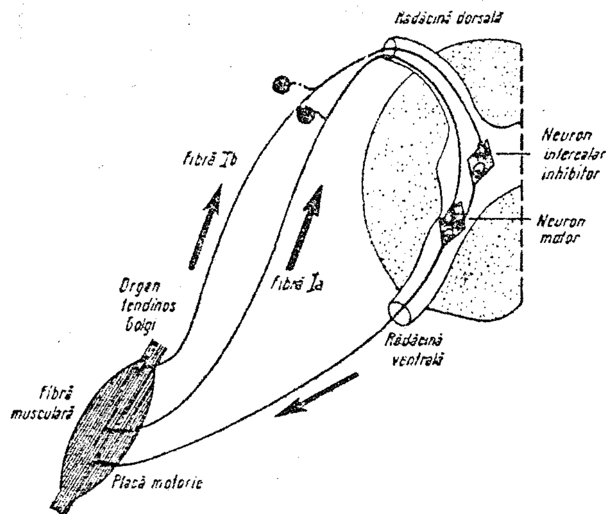


Fig. 498. Schema reflexelor miotatice direct (Ia) şi invers (Ib) implicate în efectul de „briceag".

tip Ib, este interceptată de neuroni intercalari, medulari, care sunt conectaţi, la rândul lor, cu motoneuronii alfa ai muşchilor agonişti, inhibându-i. O astfel de interacţiune explică intervenţia unui reflex miotatic invers la depăşirea unei anumite limite de întindere, până la care există o proporţionalitate cu contracţia reflexă miotatică. Atât reacţiile de alungire, cunoscute clinic sub numele de „efect de briceag", cât şi ale clonusului, semn caracteristic stării de hiperdescărcare gamma, pot fi explicate în baza celor discutate mai sus, prin intervenţia alterării ritmice a reflexului miotatic direct şi invers (fig. 498).

20.7. ANALIZATORUL VESTIBULAR

În concepţia proprie sistemelor informaţionale senzitivo-senzoriale, analizatorul vestibular este constituit în esenţă din trei elemente:

a) elementul periferic de recepţionare a stimulilor specifici funcţiei sale, reprezentat de aparatul vestibular sau labirint;

b) elementul de conducere a informaţiei vestibulare, reprezentat de filetele nervului vestibular şi alte conexiuni cortico-subcorticale;

c) elementul de integrare şi decizie a informaţiei, reprezentat de unele zone ale axului cerebro-spinal (trunchi cerebral, talamus, măduvă, cortex cerebral, cerebel), în care arhicerebelul ar reprezenta un veritabil creier vestibular, cu deosebite implicaţii în mecanismele simţului vestibular.

Pentru a contura mai pregnant locul şi rolul vestibulului în cadrul sistemelor senzitivo-senzoriale, ca unul din dispozitivele implicate în activităţile de postură, echilibru şi orientare a corpului în spaţiu, se impun câteva date anatomo-funcţionale privind elementele constitutive ale analizatorului.

20.7.1. PARTICULARITĂŢI ANATOMO-FUNCŢIONALE

Labirintul membranos. Situat într-o cavitate a stâncii temporalului, acesta este constituit din canale semicirculare şi organe otolitice, fiind în strânsă legătură prin rampa timpanică a urechii interne cu organele auzului şi conţinând în interiorul cavităţilor sale lichidul endolimfatic. Cele trei canale semicirculare (lateral, anterior şi posterior) sunt dispuse în trei planuri ortogonale (orizontal, frontal şi sagital), extremităţile lor comunicând direct cu diverticulul membranos al utriculei, legată, la rândul ei, de o altă cavitate, denumită saculă. Fiecare canal este constituit dintr-un sac şi o ampulă, în care este situată o formaţiune receptoare senzitivă, denumită creastă ampulară. Aceasta conţine elementele senzoriale reprezentate de celule ciliate, care sunt, la rândul lor, acoperite de o formaţiune gelatinoasă, denumită cupulă.

Organele otolitice. Reprezentate de utriculă şi saculă, conţin o masă gelatinoasă, de care sunt fixate săruri de calciu în forma unor conglo-

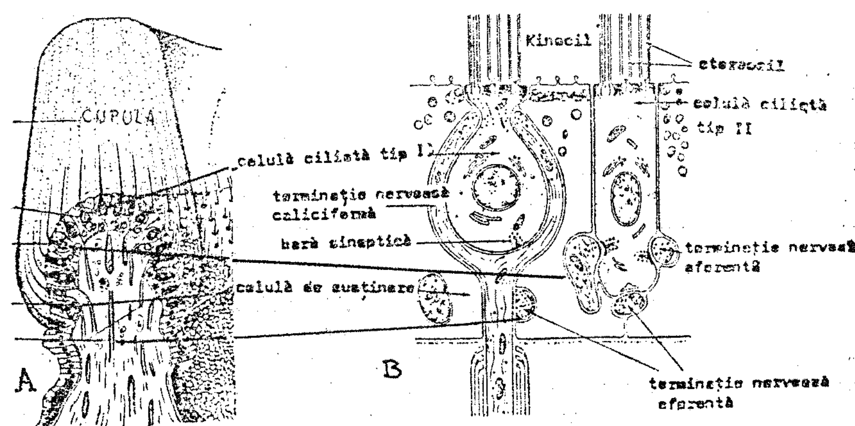


Fig. 499. Celule senzoriale labirintice. *A:* Creasta ampulară. *B:* Detaliu microscopic (Burgeot, 1973).

merate, cunoscute sub denumirea de otolite, locul crestelor fiind asimilat cu cel al maculelor (fig. 499).

Lichidul endolimfatic. Ocupă toată cavitatea labirintului membranos, separat de cel osos prin spațiile perilimfatice, și joacă un rol deosebit în procesele de transducție vestibulară. Prin concentrația sa crescută în ioni de clor, lichidul endolimfatic nu poate fi în întregime asimilat cu lichidul endocelular, fapt consemnat și de slaba pozitivitate a acestuia în raport cu cea a lichidului perilimfatic, luat ca referință.

Celulele senzoriale. Actualmente, la nivelul labirintului sunt recunoscute două tipuri de celule senzoriale: de tip I și de tip II, care sunt în relații particulare cu terminațiile nervoase aferente și eferente. Primele au formă de recipient, cu fundul oval și sunt conectate cu terminațiile de tip I dendritice caliciforme aparținând primului neuron vestibular plasat în ganglionul Scarpa; celulele de tip II, de formă cilindrică vin prin intermediul bazei lor în relație cu terminațiile nervoase aferente butonate în formă de măciucă.

Cilii epiteliului senzorial. Toate celulele senzoriale sunt prevăzute la extremitățile lor apicale cu un fascicul asimetric de cili dispuși paralel, care ar juca un rol capital în mecanismele de transducție alături de lichidul endolimfatic și otolite. Aceasta o reflectă și dispoziția lor variabilă în diverse regiuni senzoriale ale labirintului, existând o strânsă relație între orientarea fasciculelor de cili și funcția lor. Cel mai mare dintre aceștia, cu dispoziție centrală, denumit kinocil, prin deplasarea lui în raport cu suprafața apicală este implicat îndeosebi în transductarea statokinetică.

Cupula. Reprezintă o formațiune flexibilă, gelatinoasă, care înglobează celulele ciliate ale crestei ampulare, ocupând întreaga cavitate

ampulară, la nivelul căreia se fixează formând un perete mobil, care separă ampula în două compartimente, încât orice mișcare a endolimfei determină o deplasare a acesteia și, în consecință, o mobilizare a cililor.

La nivelul utriculei și saculei, mobilizarea cililor este realizată prin deplasarea otolitelor (echivalente cupulei), care sunt dispersate în lichidul endolimfatic.

20.7.2. CĂILE DE TRANSMISIE ȘI INTEGRARE VESTIBULARĂ

Receptorii ciliați de la nivelul crestelor ampulare, cât și cei de la nivelul maculei utriculare și saculare, sunt în conexiune cu fibrele aferente ale nervului vestibular, ai cărui pericarioni sunt situați în ganglionul Scarpa.

Fibrele axonale ale nervului vestibular se distribuie la nivelul nucleilor vestibulari bulbo-protuberanțiali ai trunchiului cerebral; câteva fibre vestibulare contactează direct lobul floculo-nodular al cerebelului.

De la acești nuclei, care reprezintă o veritabilă placă turnantă a căilor vestibulare, vor pleca legături cu: paleocerebelul de ambele părți; direct și prin intermediul cerebelului la nucleul roșu și la nucleii formațiunii reticulate a trunchiului cerebral; tuberculii cvadrigemeni și talamus, luând, în același timp, contactul și cu nucleii nervilor oculomotori; cu măduva, prin fasciculele vestibulo-spinale (fig. 500).

Multitudinea căilor de transmisie și a centrilor nervoși implicați în funcționarea analizatorului vestibular explică dificultățile atât în explorarea și diagnosticul diverselor sindroame vestibulare, cât și în explorarea mecanismelor sale de recepționare și transmitere a informației.

Mecanisme informaționale vestibulare. Atașat cerebelului vestibular, întreg sistemul labirintic este antrenat în reglarea tonusului postural, în vederea echilibrării corpului în strânsă legătură cu schimbarea poziției în spațiu și a modificărilor care le produc vectorii gravitaționali (fig. 501).

În acest sens, sistemul labirintic stă la baza originii reflexelor labirintice compensatoare din timpul deplasărilor, încât intervenția cuplată atât a canalelor semicirculare, cât și a organelor otolitice presupune o coordonare perfectă prin intermediul unor mecanisme, care nu sunt atât de bine cunoscute.

Legat de aceste implicații, sunt necesare câteva precizări separate privind funcționarea canalelor semicirculare și a organelor otolitice, marcând locul lor în ansamblul mecanismelor senzitive vestibulare.

Canalele semicirculare. Mobilizarea lichidului endolimfatic în timpul unei accelerații angulare (rotatorii) în planul unui canal semicircular determină o stimulare a crestei respective, prin deplasări ale cupulei. Aceasta deviază foarte rapid fie spre utriculă, fie spre canal, în sensul mișcării lichidului, în timp ce revenirea sa spre poziția de repaus (la decelerare) este foarte lentă, justificând durata lungă a răspunsurilor vestibulare. Rotația de stimulare poate fi făcută în două sensuri, fie

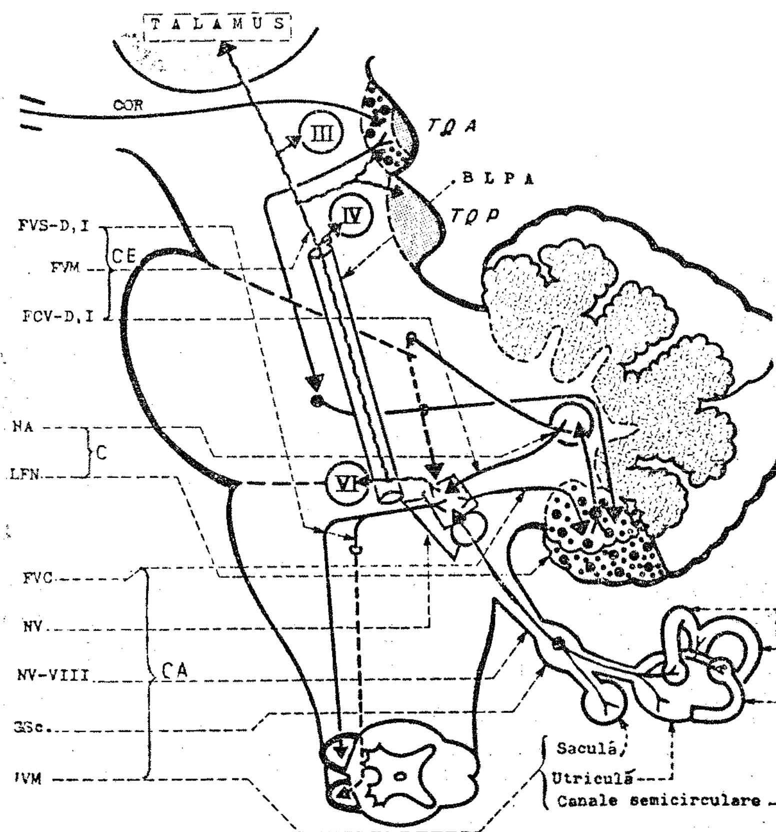


Fig. 500. Căile transmisiei vestibulare. CA, căi aferente. COR, căi optice reflexe. FVC, fascicul vestibular. GSc, ganglion Scarpa. NA, nucleii acoperișului. LFN, lob floculo-nodular. TQA—TQP, tuberculi cvadrigemeni anteriori și posteriori. BLPA, bandeletă longitudinală posterioară de asociație. III, nerv oculomotor comun. IV, nerv patelar. VI, nerv oculomotor extern. CE, căi eferente. FVS—D, I, fascicul vestibulo-spinal direct și încrucișat. FVM, fascicul vestibulo-mezencefalic. FCV—D, I, fascicul cerebelo-vestibular direct și încrucișat (Bouret & Louis, 1971).

în raport cu ampula, prin deplasări ale lichidului în sens ampulofug sau ampulipet, fie în raport cu mișcările capului în ansamblu, prin rotirea lui în sens orar sau antiorar. În acest caz, mișcările lichidului și ale pereților sunt în sensuri contrare în timpul fazei de accelerare și decelerare, iar, în plină rotație cu viteză constantă, lichidul și pereții se deplasează consensual și cu aceeași viteză.

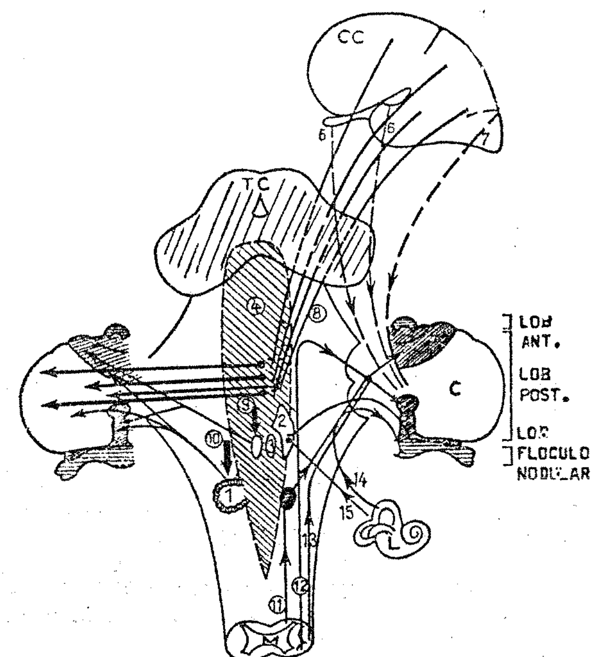


Fig. 501. Circuite neuronale implicate în reflectivitatea tonigenă posturală și de echilibru. CC, cortex cerebral. C, cerebel. L, labirint membranos. TC, trunchi cerebral. M, măduvă. 1, olivă bulbară. 2, nuclei vestibulari. 3, nuclei reticulari. 4, substanță reticulată. 5, căi olfacto-cerebeloase. 6, cale acustico-cerebeloasă. 7, cale optico-cerebeloasă. 8, cale cortico-ponto-cerebeloasă. 9, căi cortico-olivo-cerebeloase. 10, căi cortico-reticulo-cerebeloase. 11, căi de coordonare posterioară (releu în n. von Monakow). 12, fascicul Gowers. 13, fascicul Flechsig. 14, 15, căi vestibulare aferente (Lhermite & Mamo, 1973).

Informațiile privind mișcările de rotație ale lichidului endolimfatic sub forma unor variații de frecvență ale activității electrice spontane sunt obținute doar în timpul accelerării sau decelerării angulare. Astfel, frecvența descărcărilor spontane de repaus crește în cursul unei mișcări endolimfatice ampulopete, evidențiind o stare de excitație, în timp ce mișcarea ampulofugă determină, din contră, o scădere a frecvenței descărcărilor spontane, caracteristică stării de inhibiție, în cazul canalului semicircular orizontal; pentru canalul semicircular vertical, răspunsurile, din contră, sunt inverse, cu excitarea receptorilor la mișcarea ampulofugă și inhibarea lor la cea ampulopetă.

Comportarea receptorilor vestibulari în sensul descris explică, de altfel, posibilitatea obținerii unor informații foarte precise privind proiecția corpului în stare de repaus sau de mișcare în raport cu coordonatele spațiului.

Datorită variațiilor coerente ale activității spontane electrice de ambele părți, cu o creștere a acestora de o parte și o scădere concomitentă de partea opusă, centrii sunt informați asupra mișcărilor și sensului de rotație sau deplasare a capului.

Acțiunile căilor vestibulare asupra anumitor centri nervoși și, în particular, a celor responsabili pentru mișcarea membrelor și globilor oculari pot determina o serie de reacții din partea mușchilor ochilor, cefei, a membrelor și deplasări ale globilor oculari.

Ca regulă generală, impulsurile nervoase care provin de la un labirint tind să producă excitație, determinând o deviație lentă a membrelor și ochilor spre partea opusă. Deviațiile membrelor persistă pe toată durata stimulării labirintului, în timp ce ale globilor oculari sunt interceptate prin secuse rapide ale acestora spre poziția lor inițială.

Ansamblul de mișcări alternative ale ochilor, cu o fază de refixare rapidă intercalată cu o fază de fixare lentă, este cunoscut sub numele de „nistagmus". Nistagmusul dispare la continuarea rotației cu viteză constantă și reapare în sens invers, la oprirea bruscă a acesteia (decelare). Ca remarcă, în acest caz ar fi de reținut atât consensualitatea deviației rapide cu rotația în nistagmusul rotator, astfel că acesta „bate" pe partea stimulată, cât și direcția inversă a secuselor în raport cu sensul mișcării în cazul nistagmusului posterior.

În funcție de canalele semicirculare sau de gruparea acestora în cadrul stimulării, nistagmusul poate fi orizontal, vertical sau rotator.

Date fiind relațiile complexe ale căilor vestibulare cu diverși centri (cerebel, nuclei subcorticali, formațiune reticulată etc.), studiul „fiziologiei" nistagmusului se complică foarte mult; un rol important joacă la nivelul circuitelor neuronale prezența unor neuroni intercalari inhibitori, alături de existența unor mecanisme locale vestibulare (prezența unor fibre eferente) sau de la nivelul efectorilor musculaturii globulare (aparat Golgi, buclă gamma etc.).

Cu toate dificultățile de interpretare, nistagmusul prezintă un deosebit interes privind obiectivarea activității labirintice, întrucât cel provocat prin rotație sau prin introducerea de apă rece în ureche face dovada unui veritabil test vestibular.

Vestibulul (organele otolitice). Formațiunile senzoriale maculare de la nivelul saculei și utriculei, ca receptori de întindere, sunt stimulate eficace prin accelerații rectilinii, ceea ce explică influența vectorilor gravitaționali asupra cupulei, otolitelor și cililor, prin efectele tracționale pe care aceștia le exercită. Strict legate de topografia lor anatomică, saculele sunt stimulate prin înclinarea laterală a capului, în timp ce utriculele sunt excitate, din contră, de înclinările anterioare sau posterioare ale acestuia.

Spre deosebire de informațiile ampulare ale canalelor semicirculare emise doar în momentul inițierii și opririi mișcării, cele provenite din organele otolitice sunt furnizate atât în cursul deplasării capului, cât și pe toată durata menținerii poziției.

Senzația mișcării este provocată prin modificarea frecvenței descărcărilor influxurilor nervoase, în sensul creșterii ei la excitare și scăderii acesteia la inhibiție, în repaus activitatea electrică spontană a fibrelor nervoase din ambele vestibule devenind stabilă.

Stimulul cel mai eficace care determină un ritm maxim de impulsuri în fibra nervoasă este cel care provoacă o depărtare a otolitelor de maculă; în timp ce apropierea (căderea) lor de maculă (direcția vectorului gravitațional în poziție normală) este însoțită, din contră, de o activitate minimală spontană.

Particularitățile consemnate privind modularea în frecvență a informației vestibulare, legată de variațiile poziționale și de vitezele de deplasare a capului, reflectă rolul deosebit de important al analizatorului vestibular în coordonarea activității posturale și de echilibru. În acest sens, aparatul vestibular oferă informații adecvate care permit, pe de o parte, o adaptare reflexă a poziției trunchiului și membrelor față de cea a capului și, pe de alta, menținerea atitudinii normale a capului și corpului cu ajutorul reflexelor de redresare statice și statokinetice, cu rol deosebit în stațiunea bipedă, echilibru și orientare a organismului față de coordonatele spațiale ale mediului său de viață.

20.8. ANALIZATORUL ACUSTIC

Rolul fiziologic al analizatorului acustic este acela de captare a undelor sonore din mediul ambiant, de a le recepționa și codifica în impulsuri nervoase, care, ajunse la scoarța cerebrală, vor crea senzația auditivă. În timp ce la animal senzația auditivă este legată de orientarea în spațiu, de semnalizarea hranei sau a pericolelor, la om senzația auditivă are o deosebită importanță pentru apariția limbajului articulat.

Analizatorul acustic ne informează asupra calităților sunetului (înălțime, intensitate, tonalitate), asupra direcției din care se propagă sau asupra distanței dintre subiect și sursa sonoră. Împreună cu analizatorii vestibular, vizual și cutanat, analizatorul acustic ia parte la menținerea echilibrului, la păstrarea poziției corpului și capului în spațiu.

Excitantul fiziologic al analizatorului auditiv este sunetul. Sunetele sunt vibrații ondulatorii transmise printr-un mediu elastic (aer) până la ureche, care le captează, le recepționează, le codifică în impuls nervos și le conduce spre cortexul auditiv — locul de formare a senzațiilor auditive.

Excitațiile sonore, pentru a putea fi percepute, trebuie să aibă o frecvență cuprinsă între 16—20 000 Hz și o intensitate de 1 decibel. Totalitatea sunetelor capabile să producă senzația de auz poartă numele de câmp auditiv, ale cărui limite se reduc după vârsta de 30—40 de ani.

Analizatorul auditiv este astfel construit, încât cuprinde o primă parte ce asigură transmisia mecanică a vibrațiilor sonore în urechea externă, în urechea medie și mai puțin în cea internă. A doua parte a analizatorului este reprezentată de dispozitivul neuro-senzorial ce asigură transformarea mesajului sonor (mecanic) în potențial bioelectric. Ca la orice analizator, și aici întâlnim segmentul intermediar sau de conducere, constituit din nuclei și fibre nervoase ce asigură transmiterea impulsului sonor până la zona centrală corticală — corespunzătoare primei circumvoluțiuni temporale

20.8.1. SISTEMUL DE CAPTARE ȘI TRANSMISIE

Sistemul de captare și transmisie include pavilionul urechii, conductul auditiv extern, timpanul, lanțul de oscioare, membrana ferestrei ovale, perilimfa.

Pavilionul urechii captează undele sonore, dirijându-le spre conductul auditiv extern și, de aici, spre timpan. Prin reflex auditivo-cefalogir, omul și animalul își orientează capul spre sursa sonoră, captând mai bine vibrațiile. Sunetele captate de către pavilion ajung în conductul auditiv extern — tubul fonic, care nu absoarbe undele sonore, ci le reflectă și le amplifică ușor, focalizându-le.

Timpanul este primul obstacol în calea undelor sonore, are o consistență elastică și funcționează ca membrana unui microfon sub presiune, încât integritatea sa anatomică constituie o condiție importantă pentru rolul său în transmisie. Timpanul are proprietatea de a vibra la orice fel de frecvență, adică este periodic. Această calitate a timpanului opusă rezonanței face ca orice undă să-l pună în vibrație, iar încetarea bruscă a sunetului să-i oprească vibrarea. Iată de ce perforațiile membranei timpanice afectează transmisia sunetelor spre urechea medie și, de aici, spre cea internă. Timpanul va avea o vibrație perfectă atunci când se egalizează presiunea atmosferică pe cele două fețe ale sale, ceea ce se datorește comunicării urechii medii cu cavitățile mastoidiene dar și cu faringele, prin trompa lui Eustachio, în special în momentul deglutiției.

Oscilațiile timpanului produc unda mecanică sonoră care va fi preluată de lanțul de oscioare din urechea medie. Preluată de ciocan, unda ajunge apoi la nicovală și, de aici, la scăriță, ca apoi membrana ferestrei ovale să vibreze și să transmită perilimfei undele mecanice auditive. În funcție de intensitatea undei mecanice, ciocanul și scărița, prin mușchii ce le realizează mobilizarea, vor amplifica sau vor reduce intensitatea undei, deci urechea medie are funcția de a se acomoda față de intensitățile externe. Dacă excitantul auditiv depășește 80 dB, nucleii acustici bulbari conectează nucleul facialului, care va realiza pe cale reflexă contracția mușchiului scăriței. Prin acest proces se protejează receptorul auditiv, blocându-se lanțul de oscioare și reducând intensitatea sunetului. Acest răspuns reflex de contracție a mușchiului scăriței, ca și a mușchiului tensor al timpanului se realizează după o latență de 40 ms. Dacă mușchiul scăriței este hipoton sau dacă se secționează experimental la animalul expus în ambianță cu zgomote prea puternice, animalul va surzi.

Suprafața timpanului este de aproximativ 5,5 mm^2, iar a ferestrei ovale de 3,2 mm^2. Raportul dintre suprafața membranei timpanice și a ferestrei ovale este de 13/1, încât vibrația timpanului și mobilizarea basculantă a oscioarelor vor produce o presiune de 22 de ori mai mare la nivelul membranei ferestrei ovale și, deci, a lichidului din cohlee, față de fereastra timpanică. Dacă se limitează mișcările oscioarelor prin apariția aderențelor fibroase între ele, în cursul anumitor afecțiuni inflamatorii ale urechii medii, sau dacă apare sclerozarea membranei ferestrei ovale, se vor semnala alterări semnificative ale auzului. Aceeași reducere a acuității acustice poate apărea dacă lipsește timpanul sau lanțul de oscioare, când unda vibratorie se poate transmite direct prin aerul din urechea medie la membrana ferestrei ovale.

Toate formațiunile anatomice enumerate vor adapta amplitudinea stimulului sonor pentru o captare cât mai bună la nivelul receptorului din urechea internă. Transmisia vibrațiilor sonore se poate realiza pe calea aerică descrisă, sau pe cale directă, prin intermediul oaselor cutiei craniene. În cazul transmisiei aerice, timpanul transformă vibrația sonoră în undă mecanică, a cărei intensitate o va modula lanțul de oscioare și apoi o va trimite prin fereastra ovală către urechea internă.

În transmisia osoasă, mai puțin fidelă pentru calitățile sunetului, este absolut necesar contactul sursei sonore cu oasele craniului, în special cu mastoida sau osul frontal.

20.8.2. SISTEMUL DE TRADUCERE

Sistemul de traducere este reprezentat de urechea internă, care conține atât aparatul acustic, cât și cel vestibular.

Aparatul acustic este reprezentat de cohlee sau melc. Cohleea este un tub conic, cu originea în vestibul, răsucit în jurul columelei de două ori și jumătate. Prezența la nivelul său a lamei osoase, a membranei bazilare și a membranei Reissner împarte cohleea în trei compartimente distincte:

a) rampa vestibulară, ce comunică cu vestibulul;

b) rampa timpanică, ce comunică cu urechea medie prin fereastra rotundă;

c) rampa cohleară sau medie, prezentă între primele două și melcul osos.

Rampa vestibulară și cea *medie* sunt separate prin membrana vestibulară Reissner, iar *rampa timpanului* de cea *medie* prin membrana bazilară (fig. 502).

Rampa timpanică comunică cu cea *vestibulară* prin helicotremă, orificiu aflat la vârful melcului, ambele conținând un lichid asemănător la compoziție cu cel extracelular (bogat în Na^+), în timp ce rampa medie conține un lichid asemănător lichidului intracelular (bogat în K^+).

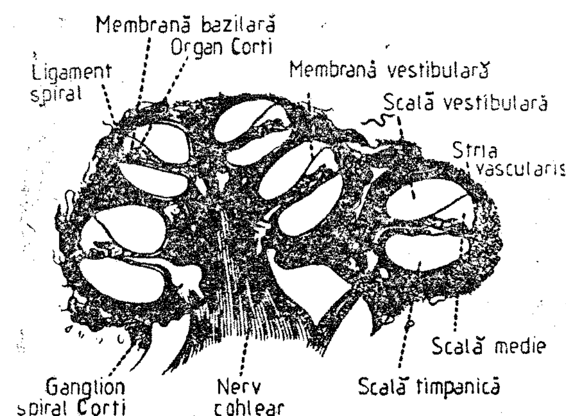


Fig. 502. Structura cohleei.

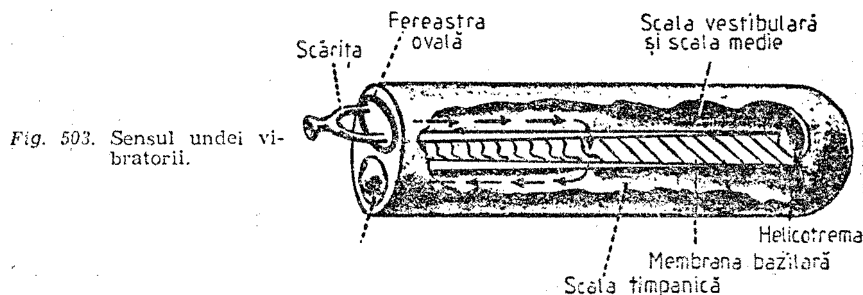


Fig. 503. Sensul undei vibratorii.

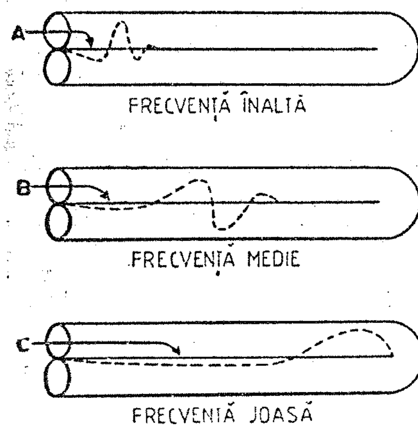


Fig. 504. Vibrarea membranei bazilare în funcție de frecvența sunetului.

Vibrația sonoră ajunge în rampa vestibulară prin fereastra ovală și, de aici, se propagă în rampa medie, crescând ușor presiunea lichidului și producând bombarea membranei ferestrei rotunde. Dacă mișcările scăriței sunt foarte slabe, lichidul din rampa vestibulară este împins prin helicotremă în cea timpanică, producând din nou o bombare către în afară a ferestrei rotunde (fig. 503).

În acest fel va avea loc și vibrația diferențiată a membranei bazilare în funcție de frecvența sunetului. Pentru frecvențele înalte, membrana bazilară va vibra la bază, iar pentru cele joase, la vârf. Frecvențele intermediare activează membrana bazilară între cele două extremități (fig. 504).

Celulele receptoare aflate pe această membrană vor fi și ele stimulate diferențiat, generând diverse impulsuri nervoase ce se vor transmite spre cortex.

Organul Corti reprezintă adevăratul organ receptor auditiv care transformă vibrațiile membranei bazilare în influx nervos. Se află dispus pe membrana bazilară în toată lungimea melcului și este format din celule receptoare și din celule de susținere cu diferite forme.

Celulele receptoare sunt aranjate într-un strat intern și altul extern, primul conținând doar un singur rând de celule, iar cel de-al doilea, 3—4 rânduri.

Celulele stratului intern se găsesc în număr de aproape 3 500, având un diametru de 12 μm, iar cele externe, în număr aproximativ de 20 000, cu diametru doar de 8 μm. În partea apicală, celulele receptoare auditive prezintă cili, care vin în contact pe toată lungimea organului Corti cu membrana tectoria, ce se prezintă ca o masă rigidă, gelatinoasă, în care se inclavează acești cili.

Celulele receptoare din organul Corti sunt mecanoreceptori ciliați, care vor transmite potențialul receptor dendritelor celulelor din ganglionul Corti, aranjate în spirală, la baza celulelor receptoare. Aceste dendrite transformă potențialul receptor în potențial generator, ce se va propaga pe calea segmentului intermediar auditiv până la zona centrală a cortexului temporal (fig. 505), în vederea formării senzației de auz.

Ramurile nervoase ce constituie nervul auditiv au și ele o organizare spațială, încât fibrele dintr-o anumită zonă a membranei bazilare ajung într-o anumită zonă a nucleilor cohleari din trunchi.

Înregistrând semnalele electrice din tracturile auditive și din receptorii auditivi de pe cortex, s-a putut observa că anumite frecvențe sonore activează anumiți neuroni corticali.

Frecvențele joase sunt, probabil, mai bine discriminate, pentru că distrugerea jumătății apicale a cohleei, unde se află membrana bazilară, impresionată de frecvențe joase, va duce la detectarea normală a sunetelor, dar frecvențele joase vor fi mult mai puțin deosebite de cele înalte. Când amplitudinea vibrațiilor membranei bazilare este mai mare, celulele receptoare auditive vor fi mai puternic activate și vor produce excitații cu ritm mai crescut în terminațiile dendritice de la baza lor, după cum poate să apară și sumarea spațială a impulsurilor. Când mem-

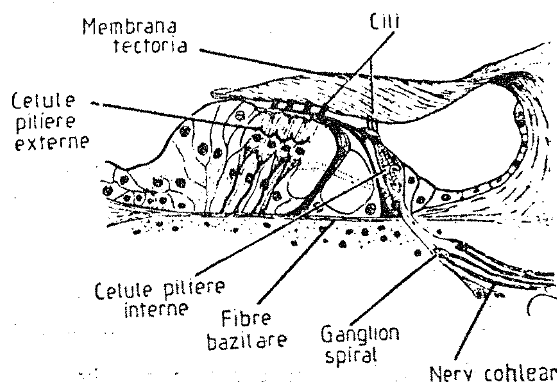


Fig. 505. Organul Corti.

brana bazilară bombează spre rampa vestibulară, celulele auditive se deplasează şi numărul potenţialelor de acţiune din nervii acustici va creşte.

Când membrana bazilară are mişcare inversă, celulele receptoare sunt hiperpolarizate şi, ca urmare, se reduc potenţialele de acţiune din fibrele acustice.

Rampa medie conţine endolimfă, spre deosebire de cea vestibulară şi de cea timpanică, care conţin perilimfă şi care comunică cu spaţiul subarahnoidian al creierului în special la copiii mici, încât perilimfa are compoziţia identică cu a lichidului cefalorahidian.

Endolimfa este total deosebită de perilimfă, fiind (probabil) secretată de stria vascularis, aparţinând pereţilor rampei medii. Endolimfa conţine mari cantităţi de K^+ şi foarte puţin Na^+, exact invers ca perilimfa. Între endolimfă şi perilimfă există permanent un potenţial electric de 80 mV, cu pozitivitatea în interiorul rampei medii şi cu negativitatea în afara ei. Este vorba de potenţialul endocohlear menţinut prin secreţia permanentă în endolimfă a K^+ de către stria vascularis.

20.8.3. SISTEMUL DE CONDUCERE

Celulele receptoare auditive vor transmite diferenţiat impulsul auditiv, după cum sunt aranjate în stratul intern sau în cel extern. Cele interne transmit separat impulsul către o fibră senzitivă, iar cele externe, în ansamblu, sunt conectate cu o fibră senzitivă, încât se explică de ce majoritatea fibrelor nervului acustic primesc informaţii în special de la celulele receptoare interne.

Neuronii ganglionului Corti, constituind protoneuronul căii acustice, sunt bipolari, dendritele lor înconjurând celulele receptoare din organul Corti, iar axonii, prin unire, formează ramura acustică a perechii a VIII-a de nervi cranieni. Pe această cale, mesajul sonor ajunge la deutoneuronul căii acustice, reprezentat de nucleul cohlear ventral bulbar, de unde vor pleca fibre în două direcţii:

— unele fibre formează corpul trapezoid şi vor ajunge în oliva pontină homolaterală (1/3 din fibre) şi la cea heterolaterală (2/3 din fibre). O parte din aceste fibre, fără sinapsă, pătrund în lemniscul lateral, urcând spre corpul geniculat median din metatalamus, dar trimiţând şi colaterale de releu spre tuberculii cvadrigemeni inferiori. Corpul geniculat median reprezintă al treilea neuron al căii acustice, după care fibrele se proiectează în prima circumvoluţie temporală;

— alte fibre, după sinapsă în nucleul acustic ventral, ajung în cel dorsal, după care, sub numele de striuri acustice, vor urca homolateral, făcând releu cu diferiţi nuclei ai formaţiunii reticulate mezencefalo-diencefalice (contribuind, astfel, şi la procesul de trezire corticală) sau, cu fibrele descendente ale formaţiunii reticulate, ajung la motoneuronii medulari.

De la calea acustică pornesc colaterale şi spre cerebel, fie direct din nucleii auditivi, din coliculii cvadrigemeni inferiori, de la substanţa reticulată a trunchiului sau chiar de la cortexul auditiv, încât, în cazul unui zgomot neprevăzut, brusc, se poate activa şi vermisul cerebelos. În funcţie de frecvenţa sunetului, se vor activa diverse zone ale nucleilor cohleari. Astfel, în nucleul cohlear dorsal, frecvenţele înalte sunt reprezentate pe linia mediană, iar cele joase în părţile laterale, orientare spaţială care se întâlneşte şi în cortexul auditiv. În drumul lor spre cortex, fibrele căii acustice trimit colaterale şi nucleilor nervilor cranieni VI şi VII.

20.8.4. SEGMENTUL CENTRAL

Proiectarea căilor auditive se face în special în cortexul temporal — girusul temporal superior, mai puţin în cortexul insular şi chiar în părţile laterale ale operculului parietal, încât cortexul auditiv este reprezentat de ariile 41, 42 şi 22 Brodmann (fig. 506).

Aria auditivă primară este excitată direct prin proiecţiile din corpul geniculat median, iar ariile auditive de asociaţie primesc impulsul de la ariile primare şi de la proiecţiile talamice — corpul geniculat median.

Aria temporală superioară răspunde diferenţiat la frecvenţele sonore. S-a putut observa la maimuţă că zona posterioară a girusului temporal superior răspunde la frecvenţe înalte, în timp ce zona sa anterioară răspunde la frecvenţe joase.

Neuronii cortexului auditiv de asociaţie nu răspund la toate frecvenţele sonore, ele având posibilitatea să aprecieze frecvenţa sunetelor cu informaţiile din alte zone senzoriale corticale; aria auditivă de asociaţie din lobul parietal asociază informaţia auditivă cu cea somestezică.

Dacă se distruge complet şi bilateral cortexul auditiv, animalul detectează sunetele şi are o reacţie la acestea, dar nu mai poate discrimina înălţimea, frecvenţa şi natura lor. Cortexul auditiv are, de asemenea, un rol deosebit în diferenţierea tonală a sunetelor.

Dacă la om se distrug ariile de asociaţie auditive, în timp ce aria primară se păstrează, va exista posibilitatea diferenţierii tonalităţii sune-

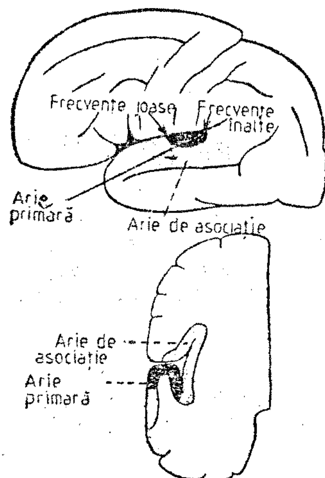


Fig. 506. Proiecţia corticală a sensibilităţii auditive.

tului şi se vor interpreta simplist calităţile acestuia, dar nu se va putea înţelege semnificaţia sunetului, cum ar fi semnificaţia cuvântului rostit.

Distrugerea bilaterală a cortexului auditiv nu permite aprecierea direcţiei din care vine sunetul. Direcţia sunetului se poate aprecia datorită diferenţei de timp cu care ajunge sunetul la o ureche faţă de cealaltă, cât şi a diferenţei de intensitate a sunetului în cele două urechi aflate la distanţă inegală de sursa sonoră. Mişcările de rotaţie a capului ajută, de asemenea, la analiza vizuală spaţială şi la verificarea direcţiei din care vine sunetul.

În momentul în care un sunet parcurge conductul auditiv extern şi ajunge la elementele receptoare din urechea internă, va realiza un potenţial de acţiune ce se va transmite neuronilor din zona mediană a nucleului olivar superior controlateral, dar, în acelaşi timp, va inhiba pentru foarte puţin timp şi neuronii nucleului olivar superior ipsilateral (fracţiuni de milisecunde).

Detectarea direcţiei sunetului se realizează la nivelul nucleilor olivari superiori, dar se perfectează în cortexul auditiv, care va „indica" direcţia sunetului în funcţie de zona care este excitată maximal.

Scoarţa cerebrală auditivă trimite eferenţe spre cohlee, trecând prin nucleul olivar superior până la organul Corti (fibre retrograde). Aceste fibre cortico-cohleare sunt inhibitoare. Stimularea directă a unor puncte din nucleii olivari va inhiba arii corespunzătoare ale organului Corti, reducându-i sensibilitatea cu 15—20 dB. Subiectul îşi poate îndrepta atenţia spre un sunet cu o anumită calitate acustică, în timp ce le respinge pe cele cu o altă calitate; este exemplul unui instrumentist care face parte dintr-o orchestră simfonică şi care rămâne atent doar la anumite sunete muzicale, iar pe altele nici nu le aude.

20.8.5. CARACTERISTICILE EXCITANTULUI SONOR

Pentru ca urechea omului să deosebească sunetele între ele, apreciază *intensitatea, timbrul* şi *tonalitatea lor.* Cu cât amplitudinea vibraţiilor este mai mare, cu atât intensitatea sunetului creşte. Intensitatea sunetului (presiunea sonoră) depinde şi de mediul prin care acesta se transmite. Astfel, viteza de transmitere a sunetelor prin aer este de 340 m/s, în timp ce mediile mai dense (medii lichide, solide) transmit sunetul cu o viteză mult mai mare. Undele sonore se propagă longitudinal şi pot fi reflectate când întâlnesc un mediu extrem de dens, realizând ecoul.

Tonul sunetelor reprezintă numărul de vibraţii pe secundă, exprimându-se în cicli/s sau în Hz. Tonul defineşte şi înălţimea sunetului.

Timbrul caracterizează totalul armonicelor supraadăugate sunetului de fond, permiţând deosebirea între două sunete de aceeaşi tonalitate şi intensitate. Permite aprecierea materialului din care este confecţionat obiectul emiţător, făcându-se deosebirea ca nuanţă a două sau mai multe sunete emise de instrumente diferite, cu aceeaşi tonalitate şi intensitate. Un sunet, din punct de vedere al timbrului, poate fi grav sau înalt, după cum armonicele sunt în număr mai mare sau mai mic.

Pragul audiţiei: valoarea cea mai mică a intensităţii unui sunet care se percepe de către ureche poartă numele de prag de audiţie, sau prag sonor. Acesta variază în funcţie de capacitatea individuală de percepţie şi de antrenamentul persoanei respective. Urechea umană percepe cel mai bine sunetele a căror tonalitate este cuprinsă între 1 024—4 096 Hz, cu sensibilitate maximă pentru sunetul cu frecvenţa de 2 048 Hz. Cu cât intensitatea sunetului creşte, cu atât sunetul se va percepe mai intens. Domeniul vorbirii cuprinde sunete între 2 000—4 000 Hz. Percepţia nivelului de intensitate (presiune sonoră) se exprimă, din punct de vedere cantitativ, în „foni" sau „soni". Pentru o persoană adultă cu auzul bun, pragul auditiv mediu se situează la 4 foni. Dacă va creşte prea mult intensitatea unui sunet, apare senzaţia de durere, corespunzătoare la 130 de foni.

Sunetele prea intense pot produce la nivelul analizatorului auditiv serioase leziuni, care pot duce, în ultimă instanţă, la pierderea auzului (surditate). Dacă locul de muncă impune totuşi un mediu cu sunete prea intense, se vor folosi antifoane, pentru a proteja urechea.

Frecvenţa este un parametru important al sunetului. Adultul sănătos percepe frecvenţe între 16—20 000 Hz, cele superioare acestor valori reprezentând ultrasunetele, iar cele sub 16 Hz — infrasunetele. Ambele categorii nu sunt percepute de urechea umană. Persoanele în vârstă au câmpul auditiv mai redus, percepând sunete cuprinse doar între 50—8 000 Hz.

Pragul auzului se determină corect prin audiometrie, folosind audiometre radioelectrice. Percepţia frecvenţei unor sunete se bazează pe date subiective, persoanele investigate recunoscând frecvenţe variabile exprimate în Hz, omul şi animalele superioare putând percepe şi o diferenţă de frecvenţă de 0,3 Hz. Bolnavii surzi au pragul de auz ridicat, adică pentru a auzi au nevoie de o intensitate sonoră mai ridicată, comparativ cu persoana ce aude normal (fig. 507).

Din punct de vedere al intensităţii sunetului, trebuie urmăriţi doi parametri, şi anume: pragul auditiv şi pragul senzaţiei.

Pragul auditiv este intensitatea minimă a unui sunet pentru a produce senzaţia de auz. Cel mai slab sunet perceput de urechea umană este dat de o vibraţie de presiune de aproximativ 1/20 000 barii (barie — unitate de presiune egală cu o milionime de atmosferă sau cu o dină/cm^2 sau cu o forţă de 1/12 000 dine/cm^2).

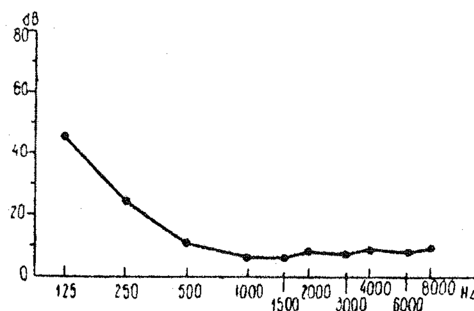


Fig. 507. Audiograma normală.

Acest sunet ar fi de aproximativ 3 000 cicli/s. Pragul auditiv variază în funcţie de frecvenţa vibraţiei, crescând pe măsură ce frecvenţa undelor sonore se apropie de limita inferioară (10 Hz) şi de cea superioară (20 000 Hz). Deci, ca un sunet să poată fi perceput, trebuie să aibă o intensitate de 100 de barii pentru frecvenţa maximă de 20 000 Hz.

În practică, măsurarea intensităţii sunetelor se realizează cu ajutorul unei unităţi numite bel — după numele inventatorului telefonului, Graham Bell. A 10-a parte din bel se numeşte decibel (dB). Belul este o valoare arbitrară, reprezentând logaritmul raportului dintre intensitatea sunetului studiat şi cea a unui sunet standard. Intensitatea standard o alege exploratorul, fiind cea mai mică intensitate a unui sunet perceput într-o cameră perfect izolată fonic.

Pragul auditiv măsurat în decibeli este zero, ştiind că urechea omului percepe sunete cu intensitatea între 0 şi 140 dB. Vocea şoptită are 20 dB, în conversaţie 80 dB, iar zgomotul unui motor de avion are intensitatea de 120 dB. Sunetele ce au intensitatea peste 140 dB alterează organul Corti.

Pragul senzaţiei reprezintă intensitatea sunetului la care senzaţia auditivă este înlocuită printr-o senzaţie tactilă sau de presiune. În acest fel, frecvenţele joase sunt mai mult simţite decât auzite, pentru că sunt percepute şi de către receptorii de presiune şi de către organul Corti. Pragul maxim al senzaţiei este cuprins între 250—1 000 Hz şi cel minim spre 20 000 Hz.

20.8.6. ROLUL URECHII MEDII

Datorită prezenţei timpanului şi a oscioarelor, ce realizează un ansamblu mecanic complex, urechea medie are posibilitatea să nu modifice frecvenţa şi sensul sunetului, nepermiţând pierderea energiei undelor sonore. Datorită sistemului timpan-oscioare, se realizează modificarea energiei sonore incidente prin fenomene mecanice, la nivelul lanţului osicular, în sensul diminuării sau amplificării sale, cu participarea contracţiei muşchilor scăriţei sau ciocănaşului. Muşchiul ciocanului este tensor al timpanului, prezentând o sensibilitate deosebită la oscilaţiile acestuia. Vibraţia membranei timpanice realizează excitarea receptorilor fusali ai muşchiului ciocănaşului care, pe cale reflexă trigeminală, vor limita oscilaţia membranei timpanice. Muşchiul scăriţei, inervat de facial, limitează deplasarea acesteia.

Când excitaţia sonoră este prea intensă pentru urechea internă, prin nervul acustic se transmit influxuri excitatoare către punte pentru nucleul facialului, care va realiza, prin contracţia muşchiului scăriţei, diminuarea intensităţii sonore. Acest reflex se declanşează atunci când sunetul depăşeşte 80 dB, constituind un mijloc de protejare a urechii interne şi a formaţiunilor auditive centrale. Raportul dintre suprafaţa activă a timpanului şi cea a ferestrei rotunde este foarte mare (17/1), încât şi amplificarea sonoră este explicabilă.

20.8.7. ROLUL URECHII INTERNE

Energia sonoră preluată de scăriţă este transmisă, prin intermediul ferestrei ovale, perilimfei din rampa vestibulară. Lichidele fiind incompresibile, deviaţia scăriţei spre urechea internă, în mişcarea sa de dute-vino, produce bombarea membranei ferestrei rotunde în sens invers, deoarece, prin helicotremă, vibraţia va fi apoi transmisă şi perilimfei din rampa timpanică. S-a observat, de asemenea, că unda sonoră se amplifică progresiv, pe măsură ce se îndepărtează de fereastra ovală.

Pentru sunetele înalte, unda sonoră va avea amplitudinea maximă în regiunea bazei melcului membranos, iar pentru sunetele joase, în zona vârfului acestuia.

Undele sonore ajunse în perilimfă vor pune în vibraţie membrana bazilară, iar cilii celulelor senzoriale auditive vor suferi comprimări sau întinderi, în funcţie de amplitudinea şi frecvenţa undelor sonore propagate prin perilimfă. În cazul ajungerii succesive a sunetelor în urechea medie, scăriţa, fiind solicitată permanent, va favoriza apariţia unei serii

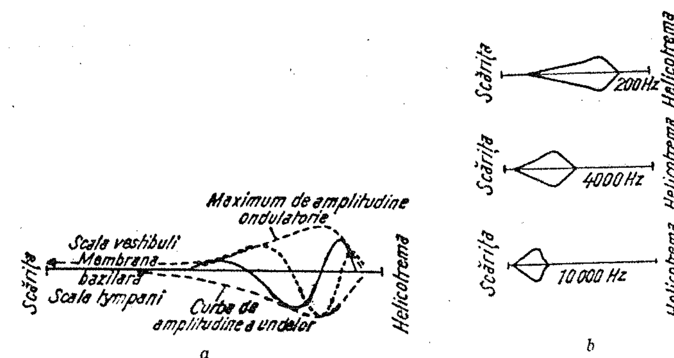


Fig. 508 a: Vibrarea maximă a membranei bazilare la diferite frecvenţe sonore. *b:* Progresia undei sonore în canalul endolimfatic.

de unde ce va pune în vibrație întreg tubul endolimfatic (rampa vestibulară, rampa medie, rampa timpanică). Aceste unde care apar se numesc „unde migratoare". Rigiditatea membranei bazilare scade de la bază către helicotremă, fiind și mai lată spre vârful melcului membranos, încât amplitudinea oscilațiilor în această zonă este mai mare decât la bază. Spre vârful melcului, unda de propagare va avea un maximum ondulatoriu, ce se va manifesta în diverse puncte ale membranei bazilare, în funcție de frecvența sunetului (sonorizarea cu frecvență joasă va avea un maximum ondulator spre vârful nucleului) (fig. 508).

Celulele senzoriale vor fi excitate în zona de maximum ondulatoriu a membranei bazilare, încât se înțelege de ce fiecare frecvență va excita alte celule senzoriale.

20.8.8. ROLUL SISTEMULUI DE CONDUCERE

Procesul prin care energia fizică, reprezentată prin undele sonore, este transformată în influx nervos de către dendritele neuronilor ce alcătuiesc organul Corti, este mai puțin cunoscut.

Variațiile de potențial electric care iau naștere în nervul cohlear în timpul stimulării receptorului de către undele sonore se numesc potențiale microfonice cohleare.

Unii cercetători admit că în cohlee ar avea loc o „analiză" a sunetelor conform teoriei piezoelectrice, după care, vibrația unei fibre din membrana bazilară ar exercita o serie de presiuni și depresiuni mecanice asupra celulelor corespunzătoare, care le-ar transforma în energie electrică. Fenomenul s-ar asemăna cu producerea unui potențial piezoelectric consecutiv manifestării unei presiuni mecanice pe un cristal de cuarț.

În nervul acustic se nasc potențiale microfonice, care s-ar datora modificărilor sincrone ale câmpurilor electrostatice cohleare, ca urmare a variației permeabilității membranei celulare receptoare față de ionii monovalenți în momentul comprimării cililor, ce ar produce schimbări în structura moleculară a unităților labile ale membranelor și, deci, modificarea permeabilității pentru ionii de Na^+ și K^+.

Potențialul receptor sau microfonic determină eliberarea mediatorului chimic la nivelul sinapsei dintre polul bazal al celulei și dendritele primului neuron al căii acustice (ganglionul Corti), care va realiza potențialele de acțiune ce se vor transmite separat prin fibrele nervului acustic, în funcție de celulele receptoare active.

Fiecare fibră a nervului acustic provine dintr-un domeniu strict delimitat al cohleei, de la o singură celulă ciliată internă sau de la cele 3—4 celule ciliate externe corespunzătoare.

Cohleea este sensibilă la diverse frecvențe în diferitele sale zone, așa că fiecare fibră nervoasă poate fi maxim excitată de către o anumită frecvență.

Dacă sunetul conține frecvențe diferite, sunt excitate mai multe grupuri de fibre nervoase, iar atunci când conține o singură frecvență, doar anumite fibre vor conduce potențial microfonic spre etajele superioare. Dacă sunetul are o frecvență foarte mare, pot fi recrutate și fibrele nervoase vecine celei ce conduce frecvența corespunzătoare; este, deci, o excitare simultană a mai multor grupe de fibre nervoase.

Producerea influxului nervos se bazează pe două legi, și anume:

— legea „totul sau nimic", conform căreia influxul nervos apare la un anumit prag de excitație și nu variază în amplitudine sau durată, indiferent dacă crește intensitatea excitantului;

— legea „perioadei refractare", după care influxul nervos este urmat de o perioadă refractară de 1/1 000 s. Înseamnă că până la frecvența de 1 000 Hz există un răspuns automat al unor fibre specializate pentru frecvențele respective, iar peste această frecvență transmisia se face global, încât la nivelul scoarței cerebrale sunetul va fi înregistrat cu toate caracteristicile sale.

Procesul de integrare auditivă și de integrare a limbajului se realizează cu intervenția mai multor mecanisme neuro-fiziologice, printre care amintim: atenția, memorizarea, condiționarea, obișnuința.

Dacă cohleea recunoaște caracterul stimulului sonor, scoarța cerebrală diferențiază sunetele, presupunând o condiționare anterioară și o memorizare separată a acestora.

Integrarea auditivă de la nivelul cortexului va permite obținerea calității de simbol a mesajului sonor, care va deveni o noțiune abstractă și va putea fi estimat prin cuvânt. Acest proces este specific omului, care va înțelege o multitudine de mesaje sonore simbolice (cuvinte) ce vor compune limbajul. Cu ajutorul analizatorului auditiv, omul își perfecționează limbajul în mod continuu pe parcursul întregii sale vieți, bineînțeles cu participarea și a altor procese complexe intelectuale.

Orientarea corectă acustică în spațiu se realizează numai în cazul unui auz integru bilateral, mai ales că audiția biauriculară creează și un confort superior față de cea monoauriculară. În audiția biauriculară, scade pragul de intensitate sonoră, iar localizarea sursei sonore se realizează și prin mișcările capului.

20.8.9. ADAPTAREA ȘI OBOSEALA AUZULUI

Cu cât un sunet va acționa asupra urechii umane cu o anumită intensitate și o anumită durată, cu atât sensibilitatea urechii se va reduce, după cum are și posibilitatea să crească, în condițiile unui microclimat lipsit de excitații sonore. Este vorba de o adaptare a sensibilității acustice la diferite ambianțe sonore. Dacă excitantul sonor are o intensitate și o durată obositoare, apar modificări degenerative la nivelul organului Corti și al neuronilor din ganglionul Corti, care vor duce la scăderea auzului sau la surditate. Excitarea sonoră îndelungată realizează modificări psiho-afective, stare generală alterată, modificări de excitabilitate a sistemului nervos vegetativ și a celui neuro-muscular, după cum cercetări mai recente au pus în evidență reducerea acuității vizuale cu peste

20% la persoanele ce lucrează timp îndelungat în condiţii de zgomot obositor.

Surditatea este o infirmitate gravă, producând pierderea completă sau parţială a auzului.

După locul afectării funcţiei analizatorului acustic, se deosebesc mai multe tipuri de surditate:

— surditatea de transmisie, când este afectată urechea medie sau conductul auditiv extern;

— surditatea de percepţie, când apar leziuni la nivelul urechii interne sau al căii nervoase acustice;

— surditatea mixtă, când sunt afectate atât dispozitivele de transmisie, cât şi cele de percepţie.

La copil, surditatea are mari implicaţii pentru dezvoltarea psihică ulterioară şi, bineînţeles, pentru vorbire. Surditatea de percepţie ereditară reprezintă 20—30% din surditatea copiilor. Cea câştigată se poate datora traumatismului obstetrical cu anoxia organului Corti, ca şi în cazul icterului nuclear din incompatibilitatea de Rh.

Meningitele pot crea 4—9% din surditate la copil, la fel ca şi infecţia cu anumite virusuri neurotrope (oreion).

Există, de asemenea, şi medicamente care afectează grav şi ireversibil auzul, cum ar fi unele antibiotice, ca streptomicina, neomicina, kanamicina — ceea ce impune mare prudenţă în utilizarea lor în special la copii.

Surditatea de transmisie la copil apare, de obicei, unilateral, prin afecţiuni acute ale conductului auditiv extern sau inflamaţii ale urechii medii, cât şi în cazul unor malformaţii ale urechii externe sau mijlocii.

Toţi copiii surzi vor fi protezaţi — proteza auditivă fiind un amplificator care are drept scop restaurarea funcţiei auditive cât mai apropiată de cea normală. După explorarea corectă şi completă a auzului, se va proteza urechea cea mai bună; la ora actuală, se experimentează implantarea unor electrozi direct în rampa timpanică, iar prin intermediul lichidelor cohleare să se poată stimula fibrele nervului acustic, specific pentru fiecare bandă sonoră.

Există şi situaţii în care bolnavul percepe o serie de sunete (acufene) fără ca acestea să fie determinate de excitanţi sonori reali, fenomen care apare în unele afecţiuni ce irită dispozitivul auditiv receptor, calea de transmisie sau segmentul său central.

20.9. ANALIZATORUL VIZUAL

Vederea reprezintă un proces complex de reflectare obiectivă a lumii, cu participarea unor formaţiuni nervoase extrem de specializate.

Dacă la naştere vederea se realizează total imperfect, cu participarea unor elemente funcţionale „primitive", postnatal acestea se perfectează morfologic şi funcţional, permiţând funcţionarea întregului sistem implicat în vedere cu maximum de capacitate. În jurul vârstei de 6 ani se consideră că dispozitivul vizual este aproape perfect, după care, cu înaintarea în vârstă, capacitatea vizuală se reduce. Este cel mai perfecţionat analizator, cel care menţine starea de veghe a scoarţei cerebrale într-o măsură mult mai mare decât restul analizatorilor.

20.9.1. PARTICULARITĂŢI MORFO-FUNCŢIONALE

Pentru ca retina să primească radiaţiile luminoase în bune condiţii şi să se poată realiza imaginea obiectelor pe retină, este necesară transparenţa perfectă a corneei, cristalinului, umorii apoase şi corpului vitros.

Din punct de vedere optic, corneea prezintă o zonă centrală uşor deplasată în jos şi intern, cu un diametru de 3—4 mm, cu proprietăţi optice mai bune decât zona periferică. Razele luminoase ce ajung pe cornee vor fi reflectate şi refractate.

Corneea joacă rolul unei lentile convergente, constituind elementul principal al dioptrului ochiului, ştiind că pentru faţa sa anterioară refracţia corespunde la 47 de dioptrii şi la —5 dioptrii pentru faţa posterioară, încât rezultanta refracţiei corneene este de 42 de dioptrii. Corneea prezintă un astigmatism fiziologic de 0,75 dioptrii.

Pentru tot spectrul vizibil, corneea este transparentă şi transmite lungimi de undă cuprinse între 300 nm (ultraviolet) şi 2 500 nm (infraroşu).

Transparenţa corneei apare abia în luna a IV-a a vieţii fetale şi devine maximă spre sfârşitul lunii a VI-a. După moarte, corneea îşi pierde transparenţa, motiv pentru care se prelevează în primele 7 ore post-mortem, în vederea transplantării.

Transparenţa este influenţată de hidratarea corneei, conţinutul în apă fiind de peste 78%; în hiperhidratare, corneea devine opacă.

Sensibilitatea tactilă termică şi dureroasă a corneei este deosebit de mare, pragul său de sensibilitate descrescând din zona centrală spre periferie.

De la nivelul corneei pleacă o serie de reflexe, printre care reflexul corneo-palpebral (reflexul de clipire), reflexul iridoconstrictor, reflexul de lăcrimare, diverse reflexe vasodilatatoare.

În cornee lipsesc vasele sanguine şi limfatice, iar nutriţia se realizează prin imbibiţie din secreţia lacrimală şi, în special, din umoarea apoasă, care, având Na^+ în concentraţie mare, atrage apa din cornee.

Secţionarea nervului V la iepure produce keratită (Magedie, 1922), probabil distrugându-se fibrele nervoase trofice pentru cornee, cât şi imposibilitatea efectuării corecte a clipirii, apărând uscarea şi ulceraţia corneei prin lipsa secreţiei lacrimale.

Cristalinul este o lentilă biconvexă, transparentă, învelită într-o capsulă numită cristaloidă. Masa transparentă a cristalinului conţine atât fibre, cât şi o substanţă amorfă interfibrilară.

Cristaloida anterioară, în contact cu umoarea apoasă, are o grosime de 10—15 µm, în timp ce cristaloida posterioară, în raport cu corpul vitros, are grosimea doar de 5—7 µm, fiind foarte elastică şi amorfă.

Fibrele cristalinului sunt aranjate concentric, iar diametrul unei fibre nu depăşeşte 10—15 µm şi grosimea de 3—5 µm. În centrul cristalinului se găsesc cele mai vechi fibre, constituind „nucleul embrionar", învelite într-un strat mai periferic — „nucleul fetal".

La nou-născut, cristalinul are o formă globuloasă şi, pe măsura avansării în vârstă, creşte în volum, adăugându-se noi straturi de fibre, devenind mult mai dens la centru faţă de periferie. Cristalinul nu conţine vase sanguine şi limfatice, hrănindu-se tot din umoarea apoasă şi din corpul vitros prin imbibiţie.

Procesul de creştere a cristalinului se continuă toată viaţa, iar celulele mai vechi nu se elimină şi formează un nucleu dens şi dur în centrul cristalinului. Conţine cel mult 65% apă (50% liberă şi 13% legată), fapt ce-i conferă un indice de refracţie ridicat faţă de umoarea apoasă; deshidratarea cristalinului la bătrâni produce presbiţia, iar la diabetici hiperglicemia realizează miopie, prin hiperhidratarea acestuia.

În situaţia în care creşte presiunea osmotică a umorii apoase sau a vitrosului, apa din cristalin este atrasă către aceste medii, realizând deshidratarea sa şi hipermetropie.

Cristalinul conţine în fibrele sale cantităţi mari de K^+, a cărui concentraţie scade cu vârsta, spre deosebire de Na^+ şi Cl^-, care se acumulează ca şi ionii de calciu.

Cristalinul conţine şi mari cantităţi de proteine, reprezentând 35% din greutatea sa, ce se găsesc sub formă de *alfa-cristalină* — prezentă în special în straturile externe, şi *beta-cristalină* — prezentă mai mult în straturile interne.

Nucleul cristalinului conţine un albuminoid insolubil şi mici cantităţi de *gamma-cristalină*, alături de nucleoproteine.

Substanţa interfibrilară este constituită în special din mucoproteine — cu rol de ciment, în vederea menţinerii proprietăţilor optice ale lentilei; prin elasticitatea acesteia, în cursul procesului de acomodare se modifică curbura cristalinului. Cu vârsta, cristalinul pierde apă, crescând concentraţia albuminoidului insolubil şi tendinţa la precipitarea cisteinei în cistină.

Membrana cristalinului conţine fosfolipide, ce-i conferă permeabilitate, conţinutul în colesterol crescând cu vârsta.

Energia necesară acomodării, sintezei şi degradării proteice, menţinerii transparenţei şi a schimburilor ionice este furnizată de metabolismul glucidelor.

Cristalinul utilizează 0,2 mg glucoză/g/h, dar nu utilizează glicogenul ce nu poate traversa capsula. Glicoliza se realizează pe cale anaerobă. Capsula cristalinului prezintă o permeabilitate selectivă, în funcţie de mărimea moleculară a substanţei respective, deoarece prin microscopia electronică nu s-au pus în evidenţă pori la nivelul capsulei cristalinului. Traversarea capsulei de către diferite substanţe organice şi anorganice nu

se face prin simplă difuziune, ci cu consum energetic, ca rezultat al activităţii metabolice a stratului epitelial.

Transparenţa capsulei şi a cristalinului depinde de starea fizico-chimică a proteinelor constitutive şi de proprietăţile mediului lichid din jurul lentilei.

Variaţiile osmolarităţii umorii apoase sau a vitrosului vor atrage şi variaţii de hidratare a cristalinului, cu modificarea complexelor proteice, pierderea transparenţei şi a elasticităţii sale.

Din cristalin s-au izolat o serie de vitamine, printre care vitaminele A, B_1, B_2, C şi PP, cât şi enzime glicolitice şi lipolitice. Acidul ascorbic prezintă o concentraţie crescută la tineri, în special în cortexul cristalinului, lipsind în nucleu. Greutatea cristalinului creşte cu vârsta, fiind la naştere doar de 65 mg, iar la 60 de ani, de 220 mg.

20.9.1.1. Zona receptoare a analizatorului vizual

Elementele receptoare ale analizatorului vizual se găsesc pe retină, fiind îndreptate spre excitantul luminos, datorită motilităţii globilor oculari, asigurată de musculatura lor extrinsecă.

Zona receptoare a analizatorului vizual este reprezentată în special de maculă şi *fovea centralis*, ce furnizează date despre vederea clară. *Ora serrata* delimitează zona vizuală a retinei de cea nevizuală, la nivelul căreia nu se găsesc elemente receptoare pentru lumină decât în proporţie extrem de redusă. Fovea centralis este prezentă la nivelul *maculei lutea*, de culoare galbenă la om şi maimuţă, maculă ce nu depăşeşte 1,7—1,9 mm şi care se află exact pe axul ochiului, în afara papilei nervului optic; papila nu conţine elemente fotosensibile.

Dintre straturile constitutive ale retinei, un rol deosebit pentru vedere îl prezintă epiteliul pigmentar şi celulele fotoreceptoare.

Epiteliul pigmentar conţine un strat de celule cu pigment mai abundent în zona foveei centralis decât la periferia retinei. Celulele acestui epiteliu se reînnoiesc continuu, prin migrare şi nu prin mitoze. Mitocondriile şi lizozomii sunt bine reprezentanţi în aceste celule, ca şi incluziunile de lipofuscină, care constituie, ca şi în alte ţesuturi, un produs de degradare — mai frecvent cu vârsta. Prezenţa în zona apicală a ribozomilor şi reticulului endoplasmatic denotă o intensă sinteză proteică la acest nivel, alături de granulele de melanină şi corpi mieloizi, cu rol în izomerizarea vitaminei A.

Epiteliul pigmentar are rol protector pentru retină prin absorbţia radiaţiilor calorice şi luminoase prea puternice, dar, în acelaşi timp, nu permite difuzia luminii spre sclerotică. În iluminarea slabă, epiteliul pigmentar favorizează reflexia luminii, crescând sensibilitatea fotoreceptorilor, în special în vederea nocturnă, pentru bastonaşe. Acest epiteliu are, de asemenea, un rol important nutritiv şi metabolic pentru retina senzorială, mai ales că în această zonă lipsesc vasele de sânge.

Celulele pigmentare transformă vitamina A din retină, care, prin unire cu opsina, ca suport proteic sintetizat tot la acest nivel, va forma

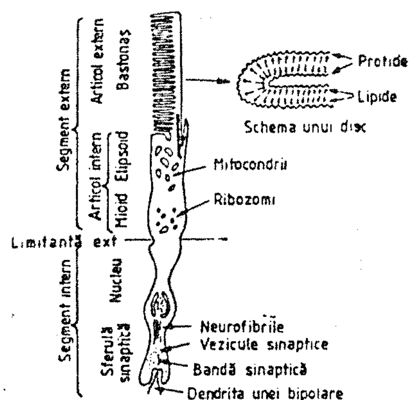


Fig. 509. Structura receptorilor retinieni (celulă cu bastonaşe).

rodopsina. Celulele pigmentare fixează şi degradează resturile discurilor fotoreceptorilor, având, deci, şi un deosebit rol fagocitar. Ele fac legătura între fotoreceptori şi coriocapilare, asigurând acestora atât nutriţia, cât şi eliminarea produşilor de catabolism.

O substanţă radioactivă injectată în capilarele coroidei se va găsi mai întâi în celulele epiteliului pigmentar şi abia după 8—10 zile la nivelul fotoreceptorilor.

Fotoreceptorii: la om, retina conţine aproximativ 130 milioane de celule cu bastonaşe şi 7 milioane de celule cu conuri. La nivelul foveei sunt prezente numai celulele cu conuri (150 000/mm²), având dimensiuni foarte mici (1,5 µm), iar spre periferie sunt prezentate celulele cu bastonaşe, al căror diametru nu depăşeşte 5—8 µm. Densitatea maximă a celulelor cu bastonaşe se află la o distanţă de 7—8 mm de fovee, numărul lor diminuând spre periferia retinei.

Fiecare celulă receptoare este formată din mai multe zone, şi anume: un segment extern, un segment intern şi o zonă sinaptică. Segmentul extern pătrunde până în epiteliul pigmentar, conţinând, la rândul său, un articol extern şi altul intern.

Articolul extern al bastonaşelor are aspect de cilindru, ce se termină bazal cu o strangulaţie. Conţine 600—900 de discuri flotante sau saci membranoşi, fiecare disc având un strat bimolecular de lipide, cuprins între alte două straturi de proteine (fig. 509). Două discuri vecine sunt separate printr-un spaţiu de cel mult 100 Å.

Articolul extern al celulelor cu conuri este mai gros şi mai puţin înalt faţă de al bastonaşelor, cu formă de piramidă, conţinând 200—500 de saci membranoşi suprapuşi. Dubla membrană a acestora are grosimea doar de 50 Å, iar spaţiul dintre membrane măsoară doar 25 Å. Faţă de bastonaşe, distanţa care separă două discuri vecine este mai mare, de aproximativ 170 Å.

Articolul intern se uneşte cu cel extern printr-un cil conector, cu rol de transmiţător al influxului nervos. Articolul intern este format şi el din două porţiuni. Porţiunea elipsoidală conţine aproximativ 300 de mitocondrii alungite şi doar câteva vezicule ale reticulului endoplasmatic, cât şi zona bazală a cilului conector. În această regiune are loc fosforilarea ADP şi formarea ATP, fiind considerată zona energetică celulară.

Cealaltă zonă a articolului intern se numeşte zonă mioidă, ce conţine ergastoplasmă, aparat Golgi şi neurotubuli, constituind porţiunea de sinteză a celulei, unde are loc sinteza lipidelor şi proteinelor din constituţia articolului extern, cât şi a opsinelor, care vor fi vehiculate spre articolul extern prin cilul conector. Sinteza compuşilor proteici şi a discurilor din articolul extern este un proces permanent, ceea ce asigură reînnoirea continuă a fotopigmenţilor.

Articolul intern sintetizează în permanenţă fotopigmentul, care va migra prin cilul conector spre baza articolului extern şi, de aici, spre discurile de care se ataşează. La fiecare 20 de minute, zona fotoreceptoare se reînnoieşte, formându-se un disc nou la 4 ore, ce înaintează spre zona apicală a articolului extern, cu o viteză de aproximativ 1,6 µm/zi, având o viaţă de aproximativ 9—13 zile. Lumina accelerează reînnoirea discurilor, iar întunericul o inhibă.

Extremitatea sinaptică a celulelor vizuale se află în stratul plexiform extern, având forma unei dilataţii citoplasmatice, numită *pedunculla* celulele cu cornuri şi *sferulă* la cele cu bastonaşe. În aceste dilataţii se află vezicule pline cu mediator chimic, iar în invaginaţiile lor membranare ajung dendritele celulelor bipolare, ce reprezintă primul neuron al căii vizuale.

20.9.1.2. **Segmentul intermediar al analizatorului vizual**

Primul neuron al căii optice este reprezentat de celulele bipolare, care se împart în trei categorii: unele vor face sinapsă cu celulele cu conuri, altele cu celulele cu bastonaşe, iar a treia categorie poartă numele de celule bipolare gigante, prezentând arborizaţii dendritice numeroase, în plan orizontal, pentru sinapsa cu celulele cu conuri. Printre celulele fotoreceptoare se găsesc şi celule de susţinere cu rol metabolic pentru acestea, cât şi neuroni de asociaţie şi celule amacrine.

Celulele amacrine sunt interneuroni fără axoni, încât o singură terminaţie primeşte şi transmite mesajul. Se pare că aceste celule răspund conform legii „totul sau nimic", fiind sensibile şi la variaţiile de luminozitate. Aceste celule realizează pe neuronul bipolar un fel de sinapsă de retroacţiune, cu scopul modulării răspunsului acestuia.

De altfel, unele celule bipolare sunt localizate central în retină şi primesc sinapsa celulelor receptoare, iar altele, situate periferic, fac legătura cu celulele amacrine şi cele cu arborizaţii orizontale, ce au rol de interneuroni.

Celulele ganglionare sau multipolare culeg, selectează şi prelucrează informaţiile primite de la celulele bipolare şi amacrine.

Implantarea de microelectrozi la nivel retinian a arătat că există trei categorii de celule ganglionare: celule cu rol excitator tip „on", celule cu rol inhibitor tip „off" şi celule de tip „on-off".

Celulele cu rol excitator cresc ritmul impulsurilor primite, apoi le stabilizează la o valoare de fond.

Celulele cu rol inhibitor descarcă spontan numai în momentul întreruperii iluminării, având maximum de activitate în întuneric şi fiind în inhibiţie atunci când retina este luminată.

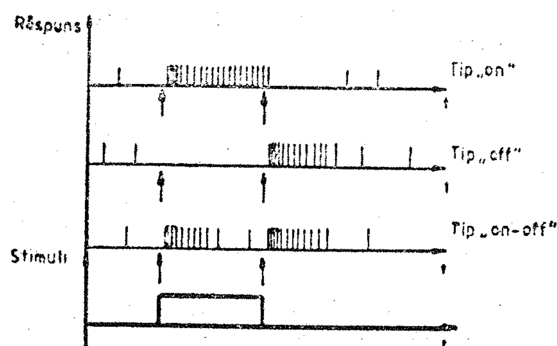


Fig. 510. Răspunsul celulelor ganglionare la stimulii luminoşi.

Celulele de tip intermediar („on-off") descarcă ritmic impulsuri atât la conectarea, cât şi la deconectarea luminii, iar în timpul iluminării continue nu mai au activitate (fig. 510).

În centrul retinei, fiecare celulă ganglionară primeşte informaţii de la un singur con, iar în restul retinei o celulă ganglionară primeşte impulsuri de la mai multe celule receptoare.

Există celule ganglionare ce decelează intensităţi mici şi extrem de mici ale iluminării, cum sunt cele din zona maculară, care sesizează şi detaliile de formă. Alte celule ganglionare, mai periferice, decelează neregularităţi de iluminare şi vor descărca impuls doar atunci când tot câmpul este uniform iluminat sau întunecat.

Baleiajul realizează o multitudine de impulsuri „on-off" la periferia imaginii şi detectează toate neregularităţile conturului obiectelor.

Cu alte cuvinte, celulele de tip „on" semnalizează începutul excitaţiei, cele de tip „off" vor indica sfârşitul acesteia, iar celulele intermediare vor arăta variaţii în timp ale intensităţii stimulului luminos.

Celulele ganglionare prezintă o mare plasticitate. Lumina nu este absolut necesară în faza lor de dezvoltare, dar lipsa stimulului luminos după această perioadă duce la pierderea integrităţii lor funcţionale. Este cazul copiilor operaţi prea târziu de cataractă congenitală.

Nervii optici constituiţi din axonii celulelor multipolare retiniene (al doilea neuron al căii), după ce părăsesc globul ocular, pătrund în craniu, încrucişându-se parţial şi formând chiasma optică, fibrele din zona nazală a retinei având un procentaj mai mare de încrucişare decât cele din zona temporală. După formarea chiasmei optice, calea optică se continuă sub numele de tractusuri optice — drept şi stâng — cuprinzând fiecare din ele fibre de la ambele retine.

În drumul său spre cortex, calea optică face releu la nivelul corpului geniculat extern din metatalamus, ce constituie al treilea neuron al căii optice, după care, sub numele de radiaţii Gratiollet, se îndreaptă spre stratul 4 al ariei 17 din scizura calcarină (fig. 511).

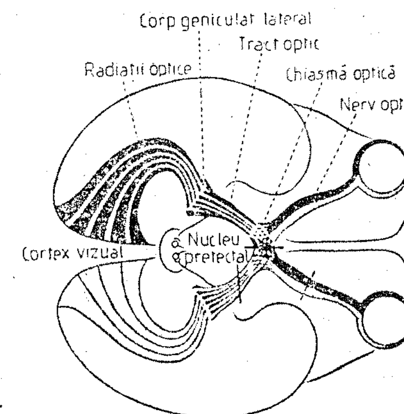


Fig. 511. Calea optică.

Distrugerea unei zone de pe retină va produce degenerarea fibrelor optice până la zona corespunzătoare corpului geniculat extern, cât şi degenerarea punctiformă a cortexului calcarin, încât se poate vorbi nu numai despre o retinopatie corticală, ci şi de una a corpului geniculat extern.

La nivelul zonei dorsale geniculate se proiectează fibrele maculare, iar rostral şi mai puţin precis, fibrele ce provin de la periferia retinei.

Câteva fibre optice ajung şi la ariile 8 şi 19, după releul în corpul geniculat extern, în vederea mişcării laterale conjugate a globilor oculari.

Deviaţiile involuntare ale globilor oculari spre dreapta sau spre stânga pun diagnostic de leziune a ariei motorii 8 frontale. Se spune că „bolnavul îşi priveşte leziunea".

O mică parte din fibrele căii optice după releu în corpul geniculat extern face sinapsă şi în nucleul postero-lateral din talamus (pulvinar), nucleu de asociaţie, cu rol de asamblare a excitaţiilor somestezice, vizuale şi auditive, pe care le proiectează în zona temporo-parieto-occipitală. În acelaşi timp, o altă parte din fibrele optice se angajează în releu cu sistemul reticulat activator ascendent, ceea ce aduce în discuţie existenţa unei relaţii retino-reticulo-corticale, cu rol în modelarea gradului de vigilenţă.

Prin braţul conjunctival anterior va pleca de la corpul geniculat extern la tuberculii cvadrigemeni anteriori un număr de fibre optice; de aici vor pleca altele spre nucleii de origine ai tracturilor tecto-spinale şi tecto-nucleare implicate în controlul extrapiramidal al motricităţii. Alte fibre vor ajunge la centrul iridoconstrictor mezencefalic, cât şi la centrul iridodilatator Budge din măduva cervicală.

Fibrele izolate ale nervului optic răspund diferenţiat la stimulul luminos, ceea ce le clasifică în trei grupe:

— *în prima grupă* intră fibrele în care numărul de mesaje creşte imediat ce începe iluminarea (efect „on"). Acest fenomen se menţine un timp scurt, intervenind fenomenul de adaptare (efect „off");

— *în grupa a 2-a* intră fibrele optice la care efectele „on", şi „off" apar la începutul şi sfârşitul iluminării, iar intensitatea influxului creşte uşor şi progresiv;

— *în grupa a 3-a* de fibre are loc o dispersie a tuturor mesajelor pe tot parcursul iluminării. Ar fi vorba despre un fel de inhibiţie a transmisiei influxului nervos.

S-au pus în evidență și la mamifere trei categorii de răspunsuri în fibrele nervului optic, corespunzătoare celor trei tipuri de celule ganglionare. La animalele cu retina compusă numai din celule cu bastonașe (cobai), majoritatea fibrelor nervului optic este de tip „on", iar la cele cu retina de tip mixt (pisică), majoritatea fibrelor răspunde „on—off".

Informațiile ajunse la retină sunt mai multe, comparativ cu cele transmise creierului, ceea ce dovedește că retina, prin celulele ganglionare multipolare, selectează informațiile și le transmite sintetizat scoarței cerebrale.

Pentru retina centrală, fiecare punct are corespondent un alt punct cortical, în timp ce pentru retina periferică, datorită convergenței, imaginea retiniană nu se transmite punct cu punct, ci se realizează comparația între stimuli, selectându-se numai cei ce interesează creierul.

Nervul optic va transmite atât semnale luminoase, semnale referitoare la limita și contrastele vizuale, semnale privind modificările intensității luminoase, cât și semnale colorate, ce vor modifica frecvența potențialului de acțiune în funcție de lungimea de undă a luminii. Nervul optic în totalitate răspunde unitar (nu ca fibrele sale izolate) printr-un efect bifazic de sumare a potențialelor fiecărui axon din componența sa anatomică.

În corpul geniculat lateral, impulsurile excitatoare și inhibitoare ale două sau mai multor celule ganglionare converg spre un singur neuron geniculat, încât fiecare neuron va răspunde la un câmp receptor retinian. Dacă excitarea centrului câmpului retinian produce răspuns „on" sau „off" în neuronii corespunzători ai corpului geniculat, excitarea zonei periferice a acestuia va realiza răspunsuri de sens opus.

Celulele corpului geniculat analizează mai bine decât celulele retiniene variațiile spațiale ale iluminării retinei, realizând diferențe de răspuns între un stimul slab central și o iluminare difuză.

20.9.1.3. Segmentul central al analizatorului vizual

Segmentul central al analizatorului vizual este reprezentat de aria 17 din lobul occipital, celulele cortexului vizual fiind specializate pentru fiecare grup de fibre optice. De altfel, neuronii cortexului vizual primesc în egală măsură și influențe excitatoare și inhibitoare ale aferențelor nespecifice reticulo-talamice, cât și aferențe inhibitoare vestibulare. Aria 17 este conectată cu ariile: motorie 8 și sagitală 19, realizându-se și relații senzorio-motorii, încât aria striată pare a fi locul unde converg diverse aferențe și unde se realizează integrarea mesajului vizual cu cel nespecific și vestibular (fig. 512).

Din activitatea conjugată a multitudinii de neuroni din cortexul vizual putem aprecia forma obiectelor, poziția lor, orientarea în spațiu, culoarea etc. Dacă un ochi este trecut de la întuneric la lumină, în primele momente ale iluminării se culeg potențiale corticale cu frecvență mare (efect „on"), iar dacă iluminarea se prelungește, numărul potențialelor evocate scade până la o valoare medie, fenomen cunoscut sub numele de adaptare (efect „off").

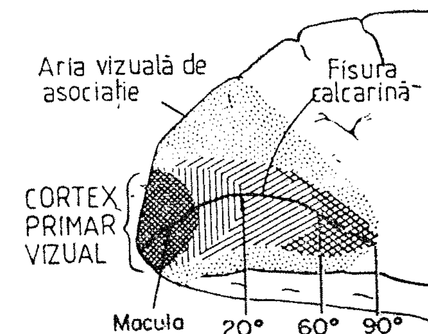


Fig. 512. Proiecția corticală a vederii.

Întoarcerea în obscuritate produce din nou un răspuns „off", de multe ori sub forma unei inhibiții (abolirea influxului), apoi o accelerare scurtă a acestuia și, din nou, o revenire la ritmul descărcărilor din repaus. Folosind microelectrozi, s-a scos în evidență faptul că mai mult de jumătate din neuronii corticali vizuali sunt indiferenți la variațiile de iluminare a retinei și că aceștia au rol în producerea ritmului alfa de pe EEG. Altă categorie de neuroni răspunde prin efectul „on" sau „off", constituind adevărații neuroni corticali receptori pentru influxul vizual.

Distrugerea bilaterală a ariei 17 duce la dispariția senzațiilor vizuale, după cum distrugerea ariilor 18 și 19 nu dă posibilitatea recunoașterii obiectelor. Stimularea acestor zone la adult produce halucinații vizuale („stele verzi"), ca și în cazul traumatismelor puternice occipitale.

La nivel cortical, retina este proiectată punct cu punct. Implantarea microelectrozilor în cortexul occipital a evidențiat faptul că fiecare neuron din aria 17 răspunde la excitarea unei anumite zone din retină.

Celulele corticale simple răspund numai la stimulii retinieni liniari, în timp ce celulele corticale complexe sesizează numai deplasarea conturului liniar, care devine continuu. Celulele hipercomplexe răspund și la stimulii liniari și la cei perpendiculari, care formează un oarecare unghi, cu condiția ca stimulul să aibă o anumită durată. În aria 17 se găsesc în special neuronii simpli, iar cei complecși se găsesc în ariile 17, 18, 19, în timp ce neuronii hipercomplecși ocupă ariile 18 și 19.

Fiecare celulă corticală răspunde specific la forma, mărimea, deplasarea sau orientarea stimulului. Convergența corticală este evidentă, deoarece proiectarea unei zone întinse retiniene are loc pe un câmp receptor cortical redus, după cum fiecare punct retinian va stimula un oarecare număr de celule corticale. Raportul dintre stimulii excitatori și inhibitori realizează contraste ce ajung la cortex, unde neuronii sunt sensibili doar la stimulii luminoși ce au o anumită orientare, ceea ce stă la baza perceperii contururilor.

Cortexul vizual este format dintr-o multitudine de unităţi funcţionale sub forma unor coloane independente, conectate cu corpul geniculat lateral, realizând un fel de mozaic cortical (cu formă ovală, alungită sau rotundă).

Dacă retina descompune imaginea în semnale luminoase, scoarţa occipitală o recompune, pentru că în cortexul occipital se găsesc peste 200 milioane de neuroni, de 200 de ori mai mult decât în fibrele nervului optic. 4/5 din celulele corticale primesc informaţii de la ambii ochi, după cum există celule corticale impresionate doar de retina homolaterală sau de cea controlaterală.

Ariile 18 parastriată şi 19 peristriată sunt organizate în coloane perpendiculare şi cei mai mulţi din neuronii acestor arii sunt stimulaţi de către excitaţiile ambelor retine.

Cercetări de neurofiziologie efectuate pe maimuţă şi pisică au pus în evidenţă faptul că, la naştere, neuronii ariei striate sunt stimulaţi în proporţie egală de către ambii ochi. La 3—4 luni după naştere, 80% din celule răspund binocular şi doar 14% monocular, în proporţie egală pentru ochiul drept şi pentru cel stâng, iar 6% din celule nu răspund la excitaţia retinei. Dacă un ochi este ocluzionat timp de 3—4 săptămâni, neuronii corticali vor reliefa răspunsuri anormale. Se constată leziuni histologice doar la nivelul celulelor corpului geniculat, care se reduc ca număr, devin mai mici, scade numărul de ribozomi, denotând afectarea sintezelor proteice. Aceste modificări nu dispar dacă iluminarea corectă a retinei se realizează mai târziu. Iată de ce este absolut necesar stimulul luminos pentru funcţionarea perfectă a întregului angrenaj vizual între retină şi cortex.

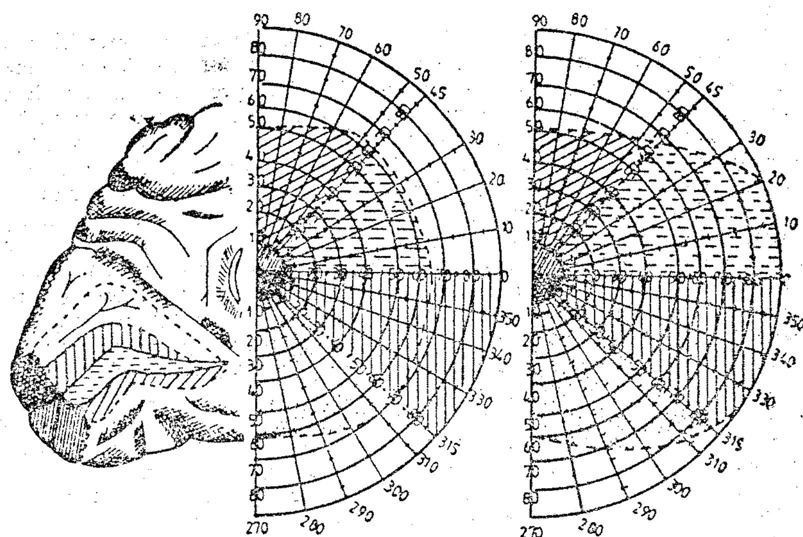


Fig. 513. Proiecţia pe scoarţa cerebrală a diverselor zone din câmpul vizual.

Zona temporală retiniană are proiecţia în partea cea mai anterioară a scizurii calcarine, în timp ce macula se proiectează cel mai posterior pe scizură şi bilateral, datorită fibrelor directe şi încrucişate (fig. 513).

Afectarea diferitelor porţiuni ale segmentului de conducere a analizatorului vizual realizează diverse aspecte clinice (cecitate, hemianopsie, scotom) (fig. 514).

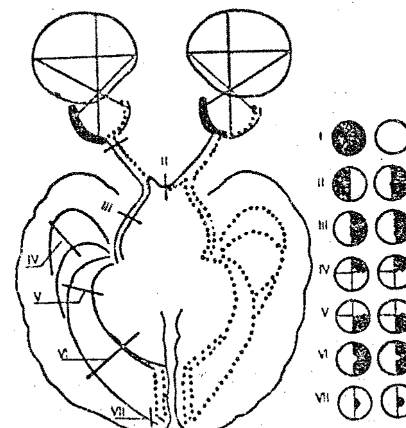


Fig. 514. Tulburări de vedere în afectarea căii optice.

20.9.2. MECANISMUL FOTORECEPŢIEI

Sensibilitatea retinei. Excitantul fiziologic al retinei este lumina, adică radiaţiile spectrului electromagnetic la care este sensibilă. Ochiul omului percepe radiaţii cuprinse între cele infraroşii şi ultraviolete, adică cu o lungime de undă între 0,390 µm pentru violet şi 0,760 µm pentru roşu. Sursa luminoasă poate fi reprezentată fie de o emisie de radiaţii luminoase de la un obiect care arde (chibrit, lumânare), fie de la un obiect ce reflectă o lumină primită (un perete luminos) etc.

Sensibilitatea retinei depinde de o serie de factori, printre care amintim:

a) *natura luminii:* se ştie că lumina monocromatică conţine radiaţii apropiate ca lungime de undă, iar cea policromatică, numită şi lumină albă, este emisă de corpurile care au o temperatură de aproximativ 5 200°K; spectrul său este continuu;

b) *intensitatea şi durata iluminării*, cât şi *suprafaţa retinei stimulate;*

c) *dimensiunea sursei de lumină*, ce variază de la aspectul punctiform, până la diverse mărimi. În cazul sursei punctiforme, se excită un număr extrem de mic de receptori retinieni sau chiar unul singur. În al doilea caz, interesează numărul de fotoni care atinge retina, fiind o netă proporţionalitate între acesta şi calitatea stimulării retiniene;

d) *durata iluminării* are o mare importanţă, depinzând de cantitatea de energie luminoasă absorbită (când creşte luminiscenţa, scade timpul de iluminare). Pentru a avea o imagine clară pe retină, se impune un minimum de timp de expunere, ca şi în cazul fotografierii, timp ce variază cu intensitatea şi culoarea luminii;

e) *zona retiniană, iluminată*, ştiind că la periferie retina este sensibilă la iluminare slabă (vederea nocturnă — scotopică; *skotoma*=obscuritate), iar la nivelul foveei va fi stimulată numai de lumina puternică (vedere diurnă — fotopică).

Lumina este policromatică, chiar dacă este naturală sau artificială, şi are posibilitatea să se descompună în culorile componente cu ajutorul unei prisme. Componentele colorate ale luminii se deosebesc prin lungimea lor de undă, realizând imaginea unui curcubeu. Vidul absolut este un mediu perfect transparent pentru toate radiaţiile, în rest celelalte medii sunt absorbite de lumină, cantitatea de lumină absorbită fiind independentă de intensitatea luminoasă, dar depinzând de lungimea de undă. Retina absoarbe diferenţiat lumina, în funcţie de prezenţa la nivelul său a diverşilor receptori specifici pentru excitanţii luminoşi.

Încă din 1876, se cunoaşte faptul că bastonaşele conţin un pigment fotosensibil, numit purpur retinian sau eritropsină (rodopsina=*rhodon*→roz; *opsis*=aspect), cu greutatea moleculară de 270 000, precum şi porfiropsina, descoperită mai recent. Conurile conţin alţi pigmenţi, cum ar fi iodopsina şi cianopsina.

Rodopsina are aceeaşi structură chimică la toate animalele, fiind o cromoproteină care, sub influenţa luminii, se descompune într-o proteină (opsina) şi un derivat de vitamină A — neoretinol „b", ce îi conferă coloraţia purpurie.

Opsina este în realitate o lipoproteină cu greutate moleculară de 40 000, deosebindu-se foarte puţin de la o specie la alta. Opsina rodopsinei se mai numeşte scotopsină, iar cea a iodopsinei din celulele cu conuri se mai numeşte şi fotopsină. La lumină, rodopsina se decolorează iar în obscuritate îşi recapătă culoarea.

În aproximativ 5 minute de iluminare se descompune întreaga cantitate de rodopsină din retină, iar după 7 minute de obscuritate se resintetizează peste 50%, încât regenerarea pigmentului este mai lentă decât descompunerea sa.

Porfiropsina a fost descoperită la amfibii şi la unii peşti, având o compoziţie chimică foarte apropiată de a purpurelui retinian şi un maximum de absorbţie pentru lungimi de undă ceva mai mari decât ale rodopsinei.

Pigmenţii celulelor cu conuri care populează foveea sunt reprezentaţi de iodopsină şi cianopsină, iodopsina fiind un pigment violet, iar cianopsina — bleu (440 nm). În foveea ochiului de om s-au pus în evidenţă un pigment cu care percepem culoarea verde (0,540 µm) şi altul pentru culoarea roşie (0,590 µm). Lumina izomerizează acest pigment la fel de uşor ca şi în cazul rodopsinei, dar regenerarea lui este de 3—4 ori mai lentă decât a acesteia. Lipsa unuia sau a ambilor pigmenţi produce discromatopsia (*dis*=dificultate, *chroma*=culoare, *ops*=vedere).

Pigmenţii retinieni se diferenţiază prin existenţa în compoziţia lor a vitaminei A_1 şi A_2 şi prin opsinele particulare din conuri şi bastonaşe. Important este că deficienţa de vitamină A produce imposibilitatea vederii clare în timpul zilei, boală numită hemeralopie (*hemera*=ziuă).

Stimularea retinei. Magendie, în 1813, a urmărit apariţia imaginii retiniene a obiectelor plasate în câmpul vizual al unui iepure alb (la care coroida nu are pigment) şi a observat că optograma obţinută seamănă perfect cu cea formată într-o cameră fotografică.

Retina este considerată a fi un diverticul invaginat al encefalului, sensibil la lumină numai în zonele în care conţine celule cu conuri şi bastonaşe, singurele elemente receptoare ale stimulului luminos.

Lumina constituie un excitant pentru retină, deoarece energia fotonilor săi este absorbită de către pigmenţi prezenţi în celulele cu conuri şi cu bastonaşe. Această energie fotonică su se descompune decât foarte puţin la căldură, încât fiecare cuantă de lumină participă aproape în totalitate la procesele născătoare de senzaţie luminoasă.

Microscopul electronic a pus în evidenţă faptul că pigmenţii sunt plasaţi pe conuri şi bastonaşe în straturi plane şi paralele şi nu se găsesc în soluţii simple, ci într-o formă apropiată de stadiul cristalin, numit şi stadiul de „cristal lichid".

Fotonii decolorează purpurul retinian şi, în acelaşi timp, eliberează energia necesară transportului de sarcini electrice ce vor duce la apariţia potenţialului de acţiune în terminaţia axonică a celulelor cu conuri şi bastonaşe.

Prin implantare de microelectrozi în celulele vizuale ale retinei de peşte (crap) se înregistrează un potenţial cu durata de 10 ms şi cu amplitudinea de 5 mV, variabilă în funcţie de lungimea de undă a excitantului.

Acest potenţial de recepţie se datoreşte fenomenelor electrice de membrană, cu creşterea bruscă a permeabilităţii acesteia pentru Na^+ şi K^+, realizând un raport de 1/100 000 între energia fotonului excitant şi intensitatea răspunsului. Potenţialul receptor apărut în articolul extern se transmite prin cilul conector până la articolul intern, unde apare potenţialul de acţiune ce depinde de raportul intensitate—timp al potenţialului de recepţie. Articolul intern va suma temporar semnalele primite, realizând o gradare a răspunsului, iar, la nivelul sferulei sinaptice care se comportă ca un axon, sunt generate potenţiale postsinaptice.

Celulele bipolare vor modula potenţialul primit şi vor produce răspunsul luminos sau răspunsul cromatic. În acest proces, se presupune participarea unui sistem enzimatic complex, ce amplifică energia fotonului, ducând-o la valoarea *spike*, potenţial capabil să se propage.

Senzaţia luminoasă este legată direct proporţional de numărul de fotoni absorbiţi de către pigment. Tehnici moderne de explorare electrofiziologică au arătat că există o curbă de absorbţie în funcţie de lungimea de undă a radiaţiilor, stabilindu-se un maxim al curbei pentru culorile galben—verde (5 000—5 500 Å), căruia i s-a dat valoarea arbitrară de 100. Din acest motiv, retina este considerată ca cel mai perfecţionat detector de radiaţii luminoase.

Pragul sensibilităţii retinei este variabil în funcţie de momentul în care se află ochiul, încât, după o expunere îndelungată în obscuritate, creşte considerabil sensibilitatea retinei faţă de iluminarea slabă şi doar câţiva fotoni pot constitui pragul excitaţiei luminoase.

Senzaţia luminoasă. Senzaţia luminoasă nu apare decât atunci când stimulul are o anumită intensitate, iar creşterea valorii stimulului va intensifica şi valoarea senzaţiei luminoase, dar numai până la un anumit nivel, după care apare o jenă vizuală, numită *ebluisare* (lumina care produce ebluisarea este de 10 miliarde de ori mai intensă decât pragul).

Senzaţia luminoasă apare după un anumit timp de la aplicarea stimulului (timp de latenţă), care va fi cu atât mai scurt, cu cât intensitatea acestuia este mai puternică. Timpul de latenţă are o durată minimă de 1/10 s, timp în care se descompune pigmentul vizual şi se transmite influxul nervos în lungul căilor optice. Dacă stimularea retinei are loc la periferia sa, timpul de latenţă creşte, după cum latenţa pentru stimulul roşu este mai mică cu 4/100 s decât pentru cel albastru.

Dacă stimularea luminoasă are o durată prea mare, intervine fenomenul de adaptare sau oboseală a receptorilor vizuali, după cum, dacă stimulul este blocat, senzaţia luminoasă nu dispare brusc, ci mai persistă aproximativ 0,15 s, proces ce stă la baza fenomenului de fuziune.

Pentru vederea fotopică, o excitaţie foarte scurtă produce un răspuns retinian în mai puţin de 0,35 s (un disc cu zone albe şi negre dacă se învârteşte foarte rapid în faţa ochilor lasă senzaţia de culoare gri şi nu se sesizează zonele albe şi negre ale acestuia). S-a observat, de asemenea, că iluminarea foarte puternică a retinei lasă o impresie luminoasă încă un timp după încetarea iluminării, fenomen cunoscut sub numele de *remanenţă* (când fixăm cu privirea un obiect foarte luminos îl mai vedem încă un timp, chiar dacă închidem ochii).

Faza de remanenţă este variabilă cu lungimea de undă, fiind mai mare pentru culoarea albastră decât pentru cea roşie.

Stimularea intermitentă a retinei *(fenomenul de licărire)*. Se realizează utilizând o serie de scânteieri luminoase, a căror frecvenţă medie să fie de 15/s. Apare o senzaţie luminoasă mai puţin agreabilă, de fulgerare, pentru că stimulul luminos cade pe retină în faza post-imaginii pozitive a stimulului precedent, iar stimulul ce urmează va produce o imagine mai luminoasă decât cea anterioară.

Dacă frecvenţa stimulilor luminoşi depăşeşte 40/s, are loc fuziunea imaginilor şi nu se mai percepe discontinuitatea luminoasă.

Pentru a obţine fuziunea atunci când creşte progresiv intensitatea iluminării, este nevoie şi de o frecvenţă mai mare de stimulare. La intensităţi joase, frecvenţa critică de fuziune scade la nivelul conurilor şi creşte la nivelul bastonaşelor, iar la intensităţi mari, fenomenul are loc numai la nivelul conurilor.

Cu cât stimularea retinei este mai periferică, cu atât frecvenţa critică de fuziune este mai scăzută, iar valoarea sa este puţin mai mare în zona nazală retiniană, faţă de cea temporală.

În cazuri de oboseală sau la persoanele în vârstă, sensibilitatea retinei este mai redusă, motive care scad şi frecvenţa critică de fuziune, după cum, în vederea binoculară, acest parametru creşte faţă de vederea monoculară. În cinematografie, folosind 15 imagini/s, se pot reconstitui uşor o mişcare, o conduită.

Adaptarea retinei la lumină. Tehnicile de electro-fiziologie şi de biochimie modernă au pus în evidenţă faptul că la baza procesului de adaptare la lumină a retinei stau două mecanisme: *fotochimic* — bazat pe reacţiile chimice produse de stimulul luminos asupra purpurelui retinian, şi *electro-fiziologic* — prin care se transformă energia fotonică absorbită la nivelul pigmenţilor în trenuri de influx nervos, a căror frecvenţă depinde de intensitatea excitantului luminos şi de răspunsul „on" sau „off" al receptorilor retinieni.

Retina este considerată un organ senzorial, datorită prezenţei în structura sa a celulelor receptoare pentru lumină. Celulele cu bastonaşe nu prezintă sensibilitate cromatică, dar pot aprecia diferenţa de iluminare a obiectelor, asigurând vederea în semiobscuritate — vederea crepusculară.

Sensibilitatea celulelor cu conuri este cromatică. Cu ajutorul conurilor se disting obiectele, sunt văzute clar şi li se apreciază culoarea. Se consideră că păsările diurne care se hrănesc cu insecte colorate prezintă pe retina lor în special celule cu conuri, în timp ce păsările de noapte conţin pe retină în special celule cu bastonaşe. Retina şobolanului alb nu conţine celule cu conuri, încât nu poate fi condiţionată la anumite culori.

Macula lutea din retina omului conţine în exclusivitate celule cu conuri, care devin tot mai reduse numeric spre periferia retinei, unde predomină celule cu bastonaşe.

În condiţiile iluminării slabe, vederea se datoreşte celulelor cu bastonaşe, iar în iluminarea puternică vedem în special cu celulele maculare.

După expunerea ochiului o perioadă mai lungă de timp în condiţii de obscuritate, sensibilitatea la lumină slabă scade, ceea ce arată posibilitatea conurilor de a se adapta mai rapid decât bastonaşele.

20.9.3. ACUITATEA VIZUALĂ

Acuitatea vizuală este specificitatea ochiului de a distinge separat două puncte vecine, cu condiţia ca distanţa dintre ele să fie de câţiva milimetri („minimum separabil"), iar apropierea de ochi să nu formeze un unghi mai mic de 1 minut.

Ca exemplu se pot da două puncte luminoase distanţate la 1 mm şi care vor fi văzute separat de către un ochi normal de la 3,40 m. În acest caz, unghiul vizual este de 1 minut, iar acuitatea vizuală a ochiului respectiv de o unitate. Acuitatea vizuală diferă în funcţie de zona retinei care primeşte excitantul luminos. Macula lutea are o acuitate vizuală de 150 de ori mai mare decât zona periferică a retinei. Pentru un unghi vizual de 1 minut, se formează pe retină o imagine amplă de 4 μm, încât două puncte luminoase nu vor fi văzute separat decât atunci când imaginile lor formate pe retină se vor afla la o distanţă de cel puţin 4 μm, ce corespunde unui unghi de 1 minut.

Acuitatea vizuală crește proporțional cu gradul iluminării, dar numai până la un punct, după care începe să scadă. Dacă privim două foi de hârtie albă, una din ele plasată pe un fond negru, aceasta din urmă ne va părea mai strălucitoare. A intervenit *fenomenul de contrast.* Cu cât diametrul pupilar este mai mare, cu atât acuitatea vizuală este mai bună.

Vederea binoculară este întâlnită în mod normal la om. Imaginea este bună și vederea va fi clară atunci când se privește cu ambii ochi, când sunt stimulate pe retină puncte simetrice și se formează o singură senzație luminoasă. Dacă pe retină sunt excitate puncte necorespunzătoare, atunci apare o imagine dublă — diplopia. Pentru a repera corect un obiect în spațiu trebuie să intervină atât convergența globilor oculari, care să-și modifice poziția axelor spre obiectul privit, cât și acomodarea cristalinului.

După ce procesul de fuziune corticală s-a perfecționat, indiferent dacă un obiect este privit cu un singur ochi sau cu ambii ochi, imaginea rezultată este unică. Pentru exemplificare, observăm fig. 515, în care sunt redate proiecțiile pe ambele retine ale unor obiecte privite (A, B, C). Pentru fiecare obiect în parte imaginea se formează pe o retină în zona nazală (N) și pe cealaltă retină în zona temporală (T).

La nivel cortical se vor fuziona imaginile b și b', c și c', încât apare o corespondență între zonele nazale și temporale ale celor două retine: zona nazală a retinei unui ochi devine zonă corespondentă a retinei temporale din celălalt ochi și invers. Această corespondență se bazează pe

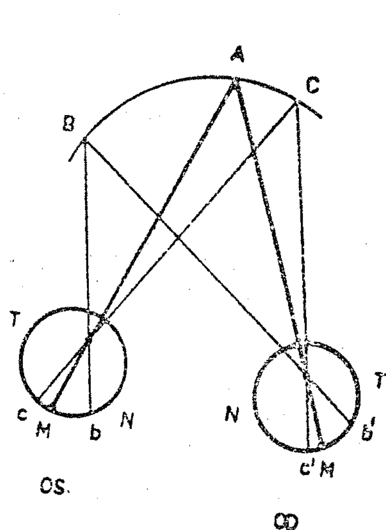


Fig. 515. Fuziunea corticală corectă.

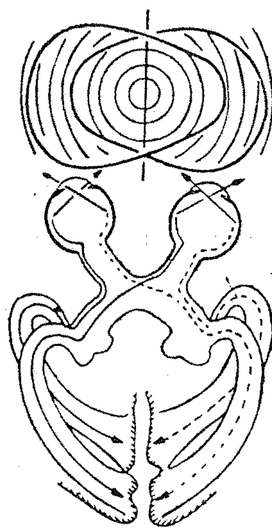


Fig. 516. Câmp vizual binocular.

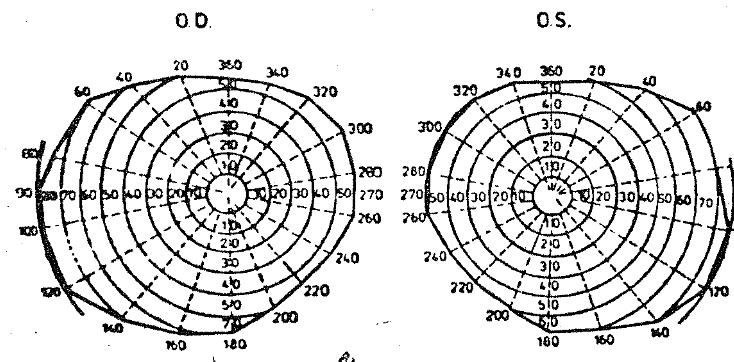


Fig. 517. Câmp vizual normal. O.D., ochi drept. O.S., ochi stâng.

câștigarea, prin experiență vizuală, a posibilității realizării celor mai complexe circuite neuronale în scoarța striată, cât și a perfecționării progresive a reflexului de fixație maculară. Capacitatea de fuzionare a celor două proiecții corticale ale retinei vine să completeze procesul nervos condiționat care stă la baza acesteia și definește vederea binoculară (fig. 516).

Un obiect va lăsa imaginea de unicat numai atunci când se proiectează pe cele două retine în zone absolut corespodente. Câmpul vizual normal este prezentat în fig. 517.

20.9.4. VEDEREA CULORILOR

Culorile sunt radiații luminoase cu diverse lungimi de undă pe care fiecare din noi le apreciază personal. Există culori simple și culori compuse, cele simple se mai numesc culori spectrale și aparțin unui spectru continuu cuprins între roșu și violet. Culorile compuse apar din amestecarea a cel puțin două radiații simple (dicromatism) sau a mai multor radiații simple (policromatism). Atunci când asupra ochiului acționează simultan un fascicul luminos roșu și altul bleu, avem impresia culorii violet, după cum acțiunea simultană a unui fascicul galben și a unuia bleu lasă impresia culorii verzi.

Două culori simple sau compuse se numesc complementare când prin amestecarea lor se obține culoarea albă. Dacă o suprafață absoarbe toate radiațiile luminoase, aceasta ne va apărea neagră, iar, dacă nu absoarbe nici una, va fi albă; va apărea roșie când vor fi absorbite radiațiile galbene, cele verzi și cele albastre. Culoarea obiectelor depinde de gradul lor de luminozitate și de calitatea iluminării. Scăderea intensității de iluminare produce nuanțe de gri corpurilor albe și de brun celor roșii. Din contră, dacă iluminăm putenic un corp gri, acesta ne va apărea alb, iar unul brun va apărea roșu.

Senzațiile cromatice se pot defini prin trei parametri, și anume: tonalitate, saturație și luminozitate.

Tonalitatea apreciază calitatea cromatică a senzației respective și depinde de lungimea de undă care o produce. Deși se descriu 7 culori spectrale, ochiul poate deosebi peste 140 de nuanțe colorate.

Saturația apreciază din punct de vedere calitativ componenta spectrală a fasciculului luminos ce atinge retina. Dacă fasciculul incident conține o mulțime de radiații din spectrul vizibil, vorbim despre o saturație minimă, cu tonalitate de alb sau cenușiu. Dacă fasciculul incident este format din radiații foarte apropiate, dintr-o bandă foarte îngustă a spectrului vizibil, vorbim despre saturație maximă sau culoare așa-zis „pură".

Luminozitatea (strălucirea) este un parametru cantitativ al senzației cromatice, indicând intensitatea acesteia.

Sensibilitatea cromatică a retinei. Radiațiile luminoase nu impresionează ochiul cu aceeași intensitate. Retina are un maximum de sensibilitate pentru culorile galben și verde și un minimum pentru extremitățile spectrului vizibil. Pentru culoarea albă, sensibilitatea ochiului este medie.

Când iluminarea scade, ochiul este mai sensibil la culoarea bleu decât la cea roșie, iar, în condițiile iluminării obișnuite, fenomenul este invers (fenomen Purkinje).

În zona maculară, unde predomină celulele cu conuri, retina are maximum de sensibilitate a culorilor, diferențiind nuanțele de culoare și apreciindu-le cantitativ.

Lucrările lui Maxwell (1865) au arătat că cele mai diverse senzații colorate se obțin prin amestecul celor trei culori fundamentale — roșu, verde și albastru, completând astfel teoria tricromatică a lui Young și Helmholtz.

O persoană antrenată are posibilitatea să distingă peste 140 de nuanțe din spectrul luminii albe. Teoria tricromatică este admisă și astăzi, pentru că tehnici moderne de electro-fiziologie au putut evidenția răspunsul diferit al conurilor față de lungimea de undă folosită corespunzătoare celor trei culori fundamentale.

Metoda reflexodensitometrică poate studia lumina care ajunge pe retină comparativ cu cea care se reflectă înainte și după epuizarea fotopigmentului, precizând că fiecare tip de „con" conține numai o singură substanță fotosensibilă. S-au indentificat pigmenții fotosensibili pentru cele trei culori fundamentale, denumindu-se *eritrolab* pentru roșu, *clorolab* pentru verde și *cianolab* pentru albastru. Proporția celor trei tipuri de conuri diferă de la o persoană la alta, încât cercetări recente de electro-fiziologie oculară arată că peste 75% din conuri răspund la culoarea roșie, doar 10% la cea verde și 16% pentru culoarea albastră.

Transmisia la cortex a excitantului colorat nu se face separat pentru fiecare din cele trei culori. Există o împerechere cromatică (Hering) transmisă pentru alb-negru, roșu-verde, galben-albastru, încât, dacă stimulul alb-negru poate transmite și nuanțele de gri, celelalte sisteme nu-și amestecă culorile niciodată (un semnal roșu îl anulează pe cel verde). Prezența în celulele ganglionare retiniene a sistemelor „on"-„off" arată că unele din ele sunt excitate de o anumită culoare, iar altele sunt inhibate de culoarea complementară.

Teoria tetracromatică a lui Hering aduce în discuție prezența a patru culori fundamentale, admițând existența a trei cupluri de pigmenți, și anume: pentru senzațiile alb-negru, galben-albastru, roșu-verde; din catabolismul pigmenților respectivi ar rezulta culorile calde (alb, roșu, galben), iar din anabolismul acestora ar rezulta gama culorilor reci (albastru, verde, negru).

Ambele teorii se completează una pe alta, dar nu pe deplin. Tulburările de vedere a culorilor poartă numele de discromatopsii, care pot fi congenitale sau dobândite și care pot interesa unul sau mai mulți receptori cromatici. Sunt persoane care nu au pe retină decât un singur receptor cromatic (acromatopsie), fiind în imposibilitate de a vedea vreo culoare și sesizând doar variațiile de luminozitate; lipsa receptorului pentru roșu se numește daltonism. În discromatopsiile congenitale, subiecții nu percep una sau mai multe culori, ceea ce dovedește o disfuncție selectivă a sistemului fotopic.

Se consideră că deficitul genetic pentru culoarea roșie și cea verde ar fi localizat pe cromozomul X, anomalia fiind mai frecventă la bărbați, care posedă doar un singur cromozom X, față de femei, care prezintă XX și care ar trebui să aibă la ambii cromozomi gena anormală; dacă numai un cromozom X are deficiență genică, femeia vede normal culorile, dar poate transmite la urmași anomalia. Ca urmare, bărbații prezintă discromatopsie în procentaj de 8%, iar femeile doar de 0,6%, acromatopsia întâlnindu-se foarte rar (0,003%).

Leziunile occipitale se însoțesc de agnozii cromatice, adică imposibilitatea recunoașterii unei culori, deși fotoreceptorii retinieni sunt normali.

Stimularea unei mici zone din fovee arată că fiecare celulă cu conuri va transmite influxul unei singure celule bipolare, iar aceasta unei singure celule multipolare, care, printr-un axon unic, va transmite în continuare comanda spre scoarța calcarină, încât particularitatea sinaptică a celulelor cu conuri stă la baza formării senzațiilor colorate atât de complexe, cu participarea activă a zonelor corticale implicate în văz.

20.9.5. SIMȚUL FORMELOR

Simțul formelor se referă la proprietatea analizatorului vizual de a distinge conturul obiectelor luminate sau colorate din mediul înconjurător. La nivelul foveei centralis, acest proces se produce cel mai bine, devenind total imperfect spre periferia retinei. La baza acestui simț stă densitatea receptorilor din retină și modul în care este alcătuită o unitate receptoare. În centrul maculei, la nivelul zonei foveale, secțiuni

microscopice au pus în evidență prezența doar a celulelor cu conuri și dispariția aproape totală a celorlalte straturi celulare din retină.

Pentru aprecierea cu mare finețe a formelor, este nevoie nu numai de receptori normali din punct de vedere fiziologic, ci și de proiectarea punct cu punct a retinei la nivelul scoarței calcarine, unde are loc discriminarea, analizarea și sintetizarea informațiilor primite. La nivelul scoarței vizuale, proiecția maculei este de aproximativ 10 000 de ori mai mare decât pe retină. În zona extramaculară crește grosimea receptorilor, apar celule cu bastonașe, la nivelul cărora discriminarea formelor se face tot mai imperfect, dar crește sensibilitatea la lumină. Se apreciază că retina periferică ar fi doar semnalizatoare, în timp ce retina centrală este analizatoare pentru culoare și formă.

În zona periferică a retinei, receptorii au dimensiuni mai mari și sunt mai puțin numeroși, iar unitățile receptoare sunt grupate „în ciorchine". Neuronii scoarței calcarine s-au specializat în timp, prin antrenament, să primească anumiți stimuli vizuali de la nivelul retinei, încât, dacă pisicile nou-născute sunt ținute timp de trei luni de zile într-un mediu unde au posibilitatea să vadă numai bare verticale sau orizontale, neuronii lor corticali vor răspunde numai la orientarea stimulilor respectivi din spațiu.

Simțul postnatal al formelor în zona extramaculară se datorește perfecționării funcționale a unor câmpuri receptoare specializate pentru mărimea, forma, poziția și direcția sursei luminoase, zona extramaculară având, deci, un rol deosebit în localizarea spațială a obiectelor, în aprecierea stării lor de mișcare sau repaus.

20.9.6. SIMȚUL STEREOSCOPIC

Simțul stereoscopic se referă la capacitatea analizatorului vizual de a aprecia profunzimea obiectelor din mediul înconjurător, cu participarea nemijlocită a circuitelor neuronale din corpii geniculați externi și din cortex. La nivelul retinei, imaginea este doar bidimensională, iar scoarța calcarină aduce și a treia dimensiune — profunzimea.

Se știe că distanța interpupilară normală la adult este de 64 mm, încât același obiect va fi privit sub un alt unghi de către ochiul drept și de către cel stâng, astfel că diferența de detalii obținută de către un ochi și de către celălalt realizează pe cele două macule impresia de relief al obiectului privit.

În arta fotografică se folosește acest principiu prin fotografierea simultană a unui obiect cu două aparate de fotografiat, ale căror obiective se află la o distanță de 65 mm, obținându-se fotografia în relief — stereoscopică.

În simțul reliefului se impune vederea binoculară, care aduce neuronilor corticali date puțin diferite de la cei doi ochi, pe care apoi aceștia le convertesc într-o imagine compusă tridimensional.

Fuziunea imaginilor binoculare are la bază un proces morfo-funcțional înnăscut, la care se impune adăugarea unei experiențe de viață, o autoînvățare în primii ani de existență. Nou-născutul nu are vedere stereoscopică pentru că macula sa nu funcționează, iar acuitatea vizuală este foarte slabă și nu se pot percepe diferențele de detaliu ale celor două imagini proiectate pe cele două retine. După vârsta de 4—5 ani, când acuitatea vizuală are o valoare de minimum 0,7—0,8, se pot observa aceste detalii, care vor fi sintetizate de către centrii nervoși superiori.

Analizatorul vizual are specialitatea să aprecieze și distanțele, fie numai calitativ (un obiect este mai depărtat, altul mai apropiat), fie și cantitativ — apreciind în metri distanța ce separă examinatorul de obiectul privit (apreciere absolută). În aprecierea distanțelor relative, vederea binoculară joacă un rol important și mult mai puțin însemnat în aprecierea distanțelor absolute, în care intervine un proces mult mai complex de integrare și de memorare a unei experiențe vizuale anterioare, capabilă să aprecieze distanța prin comparare. În acest caz, participă și vederea monoculară, care apreciază profunzimea obiectului, dar incomplet.

Pentru aprecierea profunzimii obiectului, scoarța calcarină participă activ cu numeroasele sale conexiuni neuronale, analizând și sintetizând date primite de la receptori, privind mărimea aparentă a obiectelor, perspectiva, distribuția umbrelor și a luminilor, luminozitatea și tonalitatea cromatică, efortul de acomodare, cât și conturul obiectelor, care poate fi net sau estompat. Compunerea tuturor acestor date dă senzația de profunzime, destul de netă uneori, întâlnită în arta cinematografică și în televiziune. Persoana monoftalmă vede în relief destul de bine dacă afecțiunea sa este congenitală și mult mai imperfect dacă monoftalmia apare după un accident. În acest din urmă caz, se va vedea stereoscopic din ce în ce mai bine, se vor aprecia tot mai perfect distanțele, prin antrenament, când intervine și adaptarea scoarței cerebrale la noile condiții, adică la informațiile venite doar pe un singur canal vizual.

20.9.7. ACOMODAREA OCULARĂ

Adaptarea la lumină. În funcție de intensitatea luminii, ochiul omului și al animalelor poate să-și adapteze sensibilitatea fotoreceptorilor de pe retină, modificând diametrul orificiului pupilar aflat în centrul irisului. Acest diafragm colorat împiedică apariția aberațiilor sferice și cromatice, nepermițând razelor luminoase să treacă prin zona periferică a cristalinului.

La iluminarea intensă, diametrul pupilei scade până la 1—2 mm și poate crește până la 8—9 mm în cazul expunerii ochiului la lumină slabă. Reducerea fantei pupilare (mioză) în cazul luminii puternice se datorește contracției fibrelor circulare ale musculaturii iriene, în timp ce mărirea pupilei (midriază) se realizează prin contracția fibrelor musculare radiare din iris.

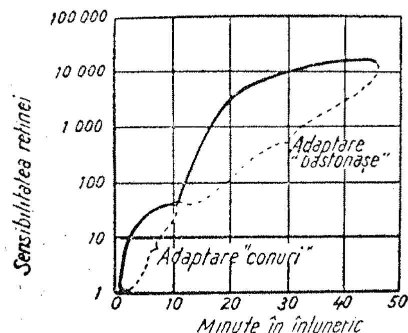


Fig. 518. Adaptarea la întuneric a celulelor cu conuri şi cu bastonaşe.

Timpul de excitare normală a retinei pentru vederea scotopică nu depăşeşte 0,1 s, în timp ce pentru vederea fotopică acest timp este mai scurt — 0,33 s. În cazul acomodării la lumină, are loc fie o adaptare fotochimică a celulelor cu conuri şi bastonaşe faţă de intensitatea stimulului luminos, fie este vorba de o scurtare evidentă a timpului de excitare normală a fotoreceptorilor. Conurile se adaptează mai repede la întuneric, pentru că au posibilitatea să-şi sintetizeze mai rapid pigmenţii fotosensibili. Ca urmare, în primele minute, în mediul întunecos sensibilitatea conurilor creşte de 20—50 de ori şi se observă obiectele total neclar. Rămânerea în continuare în mediul fără lumină atrage şi adaptarea bastonaşelor, proces mai lent dar mai eficace, deoarece, după aproximativ 40 de minute, sensibilitatea bastonaşelor a crescut de 15 000 de ori şi se pot observa şi detaliile obiectelor (viteza de sinteză a fotopigmentului este mai redusă) (fig. 518).

În adaptarea la lumină, procesele biochimice se desfăşoară într-un interval mai scurt (3—4 minute), pentru că rodopsina bastonaşelor se decolorează rapid, încât adaptarea se realizează numai pe seama conurilor, care îşi sintetizează fotopigmentul cu viteză mult mai mare. Un rol deosebit de important în adaptarea la lumină şi la întuneric îl are şi expunerea anterioară a retinei la lumină.

Expunerea de lungă durată la lumină intensă va distruge fotopigmentul, câteodată până la vitamina A, resinteza retinenului din vitamina A fiind un proces lent şi necesitând un timp mai lung de adaptare.

În cazul adaptării la lumină şi întuneric, ochiul are o mare „plasticitate“, putând să-şi modifice sensibilitatea de aproximativ un milion de ori, deşi sunt situaţii în care retina nu se poate adapta perfect la iluminarea intensă sau la întuneric.

Dacă intrăm într-o cameră întunecată venind de la lumină intensă a soarelui nu percepem nici măcar punctele luminoase ale obiectelor, exact la fel ca atunci când intrăm într-o încăpere cu luminozitate intensă venind dintr-un mediu foarte întunecat. În acest caz, punctele întunecate ale obiectelor ne par extrem de strălucitoare şi vedem imaginea acestora fără contur precis, necesitând contrastele.

În timpul miozei se adânceşte focarul ocular, reducându-se cercurile de difuziune la nivel retinian, iar imaginea din axul ochiului devine mai clară. Jocul pupilei este comandat de contracţia şi relaxarea fibrelor musculare iriene aflate permanent sub controlul inervaţiei simpatico-parasimpatice. Dacă parasimpaticul produce iridoconstricţie şi mioză, simpaticul va realiza midriază, prin contracţia fibrelor radiare,

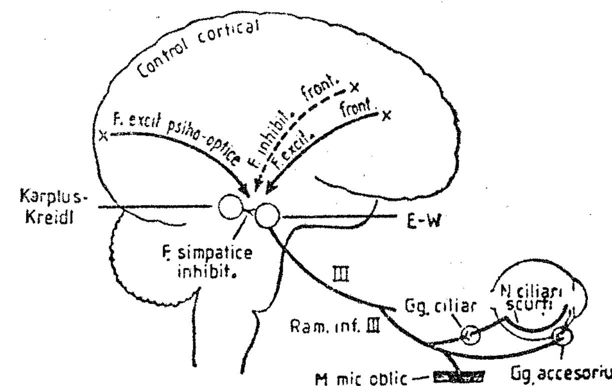


Fig. 519. Arcul reflex parasimpatic iridoconstrictor.

dar, în acelaşi timp, va exercita şi efect inhibitor asupra centrului pupilar parasimpatic (zona anterioară a nucleului Edinger-Westphal din mezencefal).

Calea eferentă va avea traiectul nervului oculomotor comun şi de aici în ganglionul ciliar. Fibrele postganglionare parasimpatice merg pe calea nervilor scurţi ciliari, traversează sclerotica şi, în spaţiul supracoroidian, vor forma plexuri de anastomoză pe faţa externă a corpului ciliar, de unde pleacă ramuri pentru muşchiul ciliar, sfincterul pupilar şi cornee (fig. 519).

Relaxarea pupilară este comandată de inervaţia simpatică, reprezentată de centrul hipotalamic Karplus şi Kreidl din planşeul ventriculului III, centrul pontin Babinski-Nageotte, centrul bulbar cilio-spinal Budge, grupe de celule din tractul intermedio-lateral, dispuse de la punte pe toată măduva cervicală, cât şi de la centrul cilio-spinal Budge-Waller (C_8—D_1).

Fibrele simpatice părăsesc măduva şi, prin ramurile comunicante albe, ajung la ganglionul cervical superior, unde fac sinapsă, traversând apoi fără sinapsă ganglionii cervicali mijlociu şi inferior (fig. 520). Fibrele postganglionare amielinice vor ajunge mai întâi la plexul pericarotidian, la cel cavernos, la ganglionul Gasser, apoi, pe calea nervilor oftalmic, nazal şi prin nervii ciliari lungi, la muşchiul pupilodilatator. La animalele inferioare, deşi se secţionează conexiunile irisului cu sistemul nervos central, pupila este sensibilă la lumină, dovedind existenţa unor centri comandori autonomi în structura iriană.

Scoarţa cerebrală influenţează evident jocul pupilar. Dacă se excită o zonă senzitivă corticală, se obţine midriază, în timp ce excitarea unei zone motorii realizează mioză, după cum şi filetele iridodilatatoare împrumută calea unui nerv senzitiv, iar cele iridoconstrictoare a unui nerv motor.

Fig. 520. Arcul reflex simpatic iridodilatator.

Tonusul centrului dilatator este menținut prin intervenția întregului sistem senzitivo-senzorial și al celui psihic afectiv, iar al centrului iridoconstrictor, prin întreg sistemul proprioceptiv, prin sensibilitatea musculară și cea labirintică.

Midriaza care acompaniază stările de șoc emoțional se datorește inhibării centrului constrictor și mai puțin contracției fibrelor radiare din iris.

În timpul narcozei profunde și al somnului, această acțiune inhibitoare dispare și pupila va deveni miotică.

Mediația chimică a miozei și midriazei se realizează prin acetilcolină și, respectiv, prin noradrenalină, dar trebuie să amintim și capacitatea irisului de a sintetiza prostaglandine cu rol de modulatori ai transmisiei sinaptice. Prostaglandinele vor avea efect opus noradrenalinei, producând vasodilatație și secreție crescută de umoare apoasă. Injectate în camera anterioară, prostaglandinele realizează mioză rezistentă la atropină.

Reflexul fotomotor se studiază în semiobscuritate, subiectul fixând un obiect îndepărtat. Proiectând asupra ochiului un fascicul luminos, se observă micșorarea rapidă și amplă a pupilei, care va persista atâta vreme cât va acționa fasciculul de lumină, după care se observă midriaza. Este vorba de reflexul fotomotor direct, iar pupilograma poate înregistra exact fazele contracției și relaxării musculaturii iriene. Acest reflex există de la naștere, dar spre bătrânețe diminuează, datorită sclerozării țesutului irian. Întreaga retină declanșează reflexul fotomotor, dar macula este regiunea care dă răspunsul cel mai energic la lumina diurnă.

Intensitatea reflexului fotomotor depinde de calitatea luminii și de bruschețea aplicării stimulului luminos, pentru că aplicarea acestuia în mod progresiv realizează adaptarea retinei la lumină, iar reflexul fotomotor apare slab reprezentat, ca și în cazul oboselii pupilare din cursul excitării succesive și prelungite a retinei. Iluminarea unei singure retine produce răspuns pupilar și din partea celuilalt ochi (reflex fotomotor consensual), explicat prin existența fasciculului direct și încrucișat al ultimului neuron al căii aferente pupilomotorii.

Calea aferentă a refluxului fotomotor este reprezentată de nervul optic, care culege informații de la receptorii retinieni (bastonașe și conuri). Fibrele pupilare parcurg bandeleta optică, pe care o părăsesc înaintea sinapsei cu corpul geniculat lateral din metatalamus, ajungând în brațul conjunctival anterior alături de fibrele fasciculului retinotectal.

Înainte de a ajunge la tuberculii cvadrigemeni anteriori, fibrele pupilomotorii se detașează și ajung în zona pretectală, făcând sinapsă cu nucleul pretectal. După această sinapsă, fibrele ajung în nucleii Edinger-Westphal, în special la cel de partea opusă, cât și la centrul hipotalamic pupilodilatator.

Calea eferentă este comună cu cea constrictoare, deja descrisă.

În cazul afectării căii eferente simpatice apare sindromul Horner, tradus prin mioză de partea leziunii, vasodilatație și enoftalmie (căderea pleoapei superioare, cu micșorarea fantei palpebrale).

Distrugerea ambilor nervi optici duce la pierderea reflexului fotomotor, cât și al celui de acomodare la distanță, în timp ce leziunea corpului geniculat lateral, iradiațiile optice sau a cortexului occipital nu modifică reflexul fotomotor.

Pentru vederea de aproape, pupila își micșorează, de asemenea, diametrul, dar cu o viteză mult mai mică decât în cazul răspunsului fotomotor. Este vorba și de acomodație-convergență, contracția pupilară însoțindu-se în acest caz și de o ușoară descentrare nazală a pupilei.

Mai întâi apare o acomodație pentru punerea la punct a imaginii pe retină, după care urmează convergența globilor oculari pentru fuziunea imaginilor retiniene, urmată de mioza propriu-zisă, ce reduce aberația dată de modificarea curburii cristalinului.

Toate aceste fenomene care se succedă în cazul privirii de aproape a unui obiect sunt sub control parasimpatic.

Fibrele eferente ale răspunsului pupilar în vederea de aproape părăsesc traiectul nervului III înaintea ganglionului ciliar, făcând sinapsă în ganglionul accesoriu Axenfeld.

Se constată, de asemenea, mioză în timpul contracției orbicularului pleoapelor, cu punct de plecare în proprioceptorii de la acest nivel, după cum apare și midriază în abducția globului ocular sau mioză în adducția sa (contracția mușchiului drept intern se asociază cu mioză, iar a mușchiului drept extern cu midriază). Toate senzațiile puternice olfactive, tactile, auditive, gustative realizează midriază bilaterală, cu punct de plecare cortical, ca și în stările afective (frică, mânie, bucurie), în care un rol important revine diencefalului, în special talamusului și sistemului limbic.

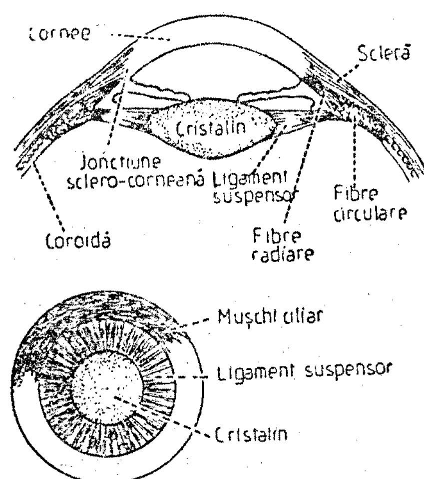


Fig. 521. Adaptarea la distanță.

Adaptarea la distanță. Pentru a vedea obiectele apropiate sau depărtate intervine, de asemenea, acomodarea ochiului, dar de această dată cu participarea eficientă a cristalinului.

Ca să avem o imagine clară a obiectelor apropiate, ligamentele suspensoare ale cristalinului sunt relaxate, cu contracția mușchilor ciliari, ceea ce permite reducerea razei cristalinului, fenomen cu atât mai evident, cu cât obiectul este mai apropiat de ochi (fig. 521).

Acomodația este proprietatea cristalinului de a-și modifica raza de curbură, cu scopul ca un obiect privit să aibă o imagine clară pe retină când se deplasează între punctul proxim și remotum.

Acomodarea se realizează prin creșterea curburii feței anterioare a cristalinului și mai puțin a celei posterioare. Rolul cristalinului în acomodație se poate demonstra cu ajutorul imaginilor Purkinje.

Sursa luminoasă plasată în fața ochilor la 30—50 cm va produce trei imagini: prima imagine este mare, dreaptă, luminoasă, produsă de fața anterioară a corneei; a doua imagine — mai mare, dreaptă, mai puțin luminoasă, este dată de fața anterioară a cristalinului, iar cea de a treia imagine — mai mică și răsturnată, produsă de fața posterioară a cristalinului.

Dacă subiectul va privi un obiect apropiat, cea de a doua imagine se micșorează mult, datorită creșterii curburii feței anterioare a cristalinului, când straturile sale corticale alunecă în jurul nucleului central, iar partea centrală va căpăta aspectul de pară, cu creșterea puterii sale de refracție.

În cursul acomodației apar modificări caracteristice și la nivelul zonulei Zinn și al proceselor ciliare. Zonula se relaxează, iar distanța dintre marginea sclerală și circumferința cristalinului se mărește. Atropina instilată în sacul conjunctival va întinde fibrele zonulare (blochează parasimpaticul), în timp ce ezerina (inhibitor al colin esterazei) le relaxează. Mușchiul ciliar realizează modificările cristalinului în cursul acomodației. Acest mușchi este format din două porțiuni distincte, una cu dispoziție circulară, numită și sfincter ciliar, inervată de parasimpatic, și altă porțiune cu orientare radiară, numită tensorul coroidei, inervată de simpatic. Fibrele circulare au rol în acomodația proximală, iar fibrele radiale intervin în acomodația distală. Miopul nu utilizează acomodația și va avea zona circulară a acestui mușchi mai slab reprezentată, comparativ cu a emetropului. Din punct de vedere filogenetic, acomodația distală a apărut mai devreme decât cea proximală, motiv pentru care fibrele radiale se dezvoltă în viața embrionară înaintea celor circulare. Acomodația este un proces reflex. Calea sa aferentă este reprezentată de nervul optic și poate avea un traiect scurt, prin nervul optic, bandeletele optice, regiunea pretectală și, de aici, prin bifurcare, la cei doi nuclei Edinger—Westphal.

Traiectul lung duce impulsul până la zona calcarină din lobul occipital, unde are loc decodificarea informației.

Acomodația este un reflex condiționat câștigat prin autoînvățare, evident după vârsta de doi ani, adică după ce funcția maculară se dezvoltă. Calea eferentă a acomodației proximale este parasimpatică, ajungând în celulele de talie mică din zona posterioară a nucleului mezencefalic, care constituie centrul propriu-zis al acomodației, deoarece partea anterioară a acestui nucleu reprezintă centrul iridoconstrictor. Pe calea nervului III, influxul ajunge la ganglionul ciliar și, prin nervii ciliari scurți, la zona circulară a mușchiului ciliar. Atropina blochează acomodația proximală, iar ezerina o prelungește.

Calea eferentă a acomodației distale este simpatică, cu punct de plecare în zona hipotalamică, după care, pe simpaticul cervical, la ganglionul cervical superior și, de aici, prin plexul pericarotidian, ganglionul Gasser, ramul oftalmic al trigemenului, nervul nazal și nervii ciliari lungi, spre zona radială a mușchiului ciliar. Receptorul este de tip β_2-adrenergic, iar mediatorul chimic — noradrenalina. Deoarece nervii ciliari scurți au cronaxia mai mică decât cei lungi, viteza de acomodație este mai mare pentru acomodația proximală. Acomodația proximală se asociază și cu convergența globilor oculari. La baza reflexului de convergență stă reflexul de fixație maculară, care apare spre vârsta de 6 ani, prin dezvoltarea vederii binoculare și prin intervenția zonelor superioare de coordonare și învățare.

Miopul acomodează mai puțin decât emetropul, iar hipermetropul acomodează cel mai mult. Oboseala generală, insomnia și anoxia prelungită diminuează capacitatea de acomodație.

Punctul remotum corespunde celei mai mari distanțe la care ochiul vede clar un obiect, iar *punctul proxim* — punctul cel mai apropiat de ochi la care un obiect se vede clar. Punctul proxim se află la o distanță de 10 cm față de cornee, iar după vârsta de 75 de ani se confundă cu punctul remotum situat la infinit. Miopul va avea punctul proxim mai apropiat de ochi decât emetropul, iar hipermetropul îl va avea mai depărtat. Distanța dintre punctul proxim și remotum, exprimată în metri, poartă numele de *parcursul acomodației*, iar modificările refracției oculare, exprimate în dioptrii, reprezintă *amplitudinea acomodativă*. Aprecierea acomodației se poate realiza cu refractometrul sau cu testul Duane, care apreciază distanța de ochi la care două linii cu lungimea de 3 mm și grosimea de 0,2 mm desenate pe o hârtie albă vor fi văzute contopite; se determină astfel punctul proxim al ochiului.

20.10. ANALIZATORUL GUSTATIV

20.10.1. PARTICULARITĂȚI STRUCTURALE

Segmentul periferic al analizatorului gustativ este reprezentat de *mugurele gustativ*, care conține receptorii gustativi, reprezentați de celule specifice, ce iau naștere în mod permanent prin diviziunea mitotică a celulelor epiteliale de susținere din jurul acestora. Mugurele gustativ va conține, deci, atât celule senzoriale tinere, cât și mature, a căror perioadă de existență variază între 10—12 zile.

Suprafața limbii este brăzdată de creste, care nu sunt altceva decât papile gustative ce conțin muguri gustativi.

Se descriu patru categorii de papile, și anume:

— *papile circumvalate* sau *caliciforme*, în număr de 7—12, ce formează „V"-ul lingual, prezente pe fața dorsală a limbii;

— *papile foliate*, dispuse pe marginile limbii și în zona sa posterioară, mai numeroase la copii;

— *papile fungiforme*, în număr de 150—200, cu diametrul mic;

— *papile filiforme*, plasate, ca și cele fungiforme, difuz pe fața dorsală a limbii.

Papilele gustative, cu excepția celor filiforme, prezintă muguri gustativi, plasați fie în pereții șanțului care circumscrie zona centrală a papilelor circumvalate, fie pe suprafața lor superioară, cum este cazul papilelor fungiforme. Papilele filiforme nu conțin muguri gustativi, dar, având bogate terminații nervoase care le înconjură, prezintă un rol mecanic deosebit.

La baza papilelor circumvalate și foliate sunt prezente glande, în a căror secreție se va dizolva și dilua substanța sapidă, după cum vor participa și la îndepărtarea microbilor și a reziduurilor alimentare din papile.

Mugurele gustativ are un diametru de 1/30 mm (33 μm) și o înălțime de 1/16 mm (62,5 μm), conținând aproximativ 40—50 de celule, grupate în celule senzoriale, bazale și de susținere (fig. 522).

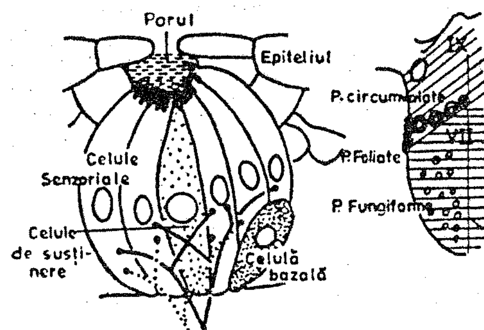


Fig. 522. Mugurele gustativ. Distribuția papilelor pe limbă.

Celulele senzoriale au o formă alungită și efilată spre capete. Polul gustativ al acestor celule prezintă prelungiri, sub formă de cili scurți și subțiri (microvili), cu lungimea de 2—3 μm și lățimea de 0,2 μm, ce ies prin porul gustativ la suprafața limbii.

Polul opus al celulei este inserat pe membrana bazală a epiteliului, fiind înconjurat de fibre senzitive și motorii, cu care realizează sinapse. Dacă aceste fibre se secționează, celulele senzoriale gustative degenerează, dovedind existența unui factor trofic proteic la capătul terminațiilor nervoase cu tropism spre celulă.

Spre dosebire de celulele senzoriale, cele de susținere sunt mai lente, cu o formă de semilună, situate în jurul mugurelui gustativ.

Metode moderne de histoenzimologie au pus în evidență faptul că mugurele gustativ conține un singur tip de celule în stadii diferite de maturizare și funcționare, deoarece, din punct de vedere metabolic, aceste celule nu se diferențiază.

Mugurii gustativi sunt răspândiți neuniform pe suprafața limbii. Cei mai mulți se găsesc în celulele circumvalate și formează „V"-ul lingual. Un număr mai mic se găsește în papilele fungiforme din zona ventrală a limbii, cât și în cele foliate aflate în special pe zona postero-laterală linguală. Se mai găsesc, de asemenea, muguri gustativi răspândiți pe zona palatului moale, pe pilierii amigdalieni, în zona nazo-faringiană, pe epiglotă, faringe și în zona superioară a laringelui.

Adulții posedă aproximativ 10 000 de muguri gustativi, iar copiii — ceva mai mult. După vârsta de 45 de ani, mugurii gustativi degenerează, ceea ce explică reducerea senzației gustative cu vârsta.

Gusturile fundamentale sunt sesizate diferențiat de către mugurii gustativi. Gustul dulce se percepe în special în zona anterioară a limbii, acrul și sărat — în zonele laterale linguale, iar gustul amar la nivelul papilelor circumvalate de pe zona posterioară a limbii. Mugurii gustativi răspund la toate cele patru gusturi primare, dar au posibilitatea să răspundă, de exemplu, mai mult la acru și sărat sau mai mult la dulce și amar, ceea ce explică perceperea mai bună a acestor gusturi în anumite zone ale limbii, unde se găsesc în proporție mai mare mugurii respectivi.

20.10.2. STIMULAREA MUGURELUI GUSTATIV

Ca și la alte celule senzoriale receptoare, membrana celulelor gustative este electronegativă la interior și pozitivă la exterior. În momentul în care se aplică substanța gustativă pe microvilul mugurelui gustativ are loc o ușoară scădere a potențialului de membrană, aproximativ proporțională cu logaritmul concentrației substanței gustative excitatoare. Această modificare a potențialului membranar constituie, în realitate, potențialul de receptor al celulelor gustative, al cărui mecanism de producere rămâne încă neclar. Se presupune că substanța gustativă este absorbită pe suprafața cilului gustativ, fenomen care modifică proprietățile fizice ale membranei cilului, probabil, în primul rând, permeabilitatea față de ioni, producându-se depolarizarea membranară. Fiecare substanță

gustativă va produce modificări diferite în proprietățile fizice ale membranei cilului gustativ, încât și răspunsul va fi diferențiat. Este vorba de o interacțiune moleculară a substanței sapide cu membrana receptorului, adică un fenomen mai mult chimic, decât electrostatic.

În formarea potențialului receptor se aduc în discuție nu numai modificarea potențialului de membrană al celulelor gustative, ci și viteza de deplasare a ionilor, ceea ce determină specificitatea răspunsului gustativ. La viteze egale de deplasare a cationilor și anionilor, substanța respectivă nu are gust sau are un gust amar (ClK, BrK, $KClO_3$).

Dacă viteza anionilor este mai mare, gustul va fi sărat (ClNa, BrNa, INa), iar, dacă aceasta va fi foarte mare, gustul substanței va fi dulce (ClLi, BrLi, ILi); în cazul în care crește viteza cationilor apare gustul acru (acetat de Na, acetat de K, soluții de acizi). Alți cercetători aduc în discuție prezența pe membrana celulelor gustative receptoare a unor proteine specifice diferite pentru fiecare senzație gustativă.

S-au izolat, astfel, proteine receptoare pentru substanțele dulci, care pot fi blocate de cocaină, cât și pentru cele acre și amare. În acest fel, se încearcă explicarea apariției senzațiilor gustative, deși încă nu sunt date concludente.

Rezultatele experimentale se completează reciproc, pentru că la baza formării gustului stă, pe de o parte, absorbția substanței sapide pe membrana celulei senzoriale, dar, în același timp, are loc o legare labilă a acesteia cu componentele membranare care, în final, va realiza tot modificări ale permeabilității membranei pentru ioni.

Inhibarea specifică a unuia sau altuia din gusturi, prin blocarea receptorilor colinergici după curarizare, arată că în formarea potențialului receptor gustativ are un rol deosebit interacțiunea moleculară dintre substanța sapidă și proteina specifică de pe membrana celulei gustative. De asemenea, se discută și rolul filetelor nervoase trofice ale celulelor gustative, ce ar realiza o hiperpolarizare membranară, deci un fel de „rezistență" față de stimulii gustativi.

Diametrul polului mugurelui gustativ are un rol deosebit în formarea senzației gustative. Sub influența substanței solvite apar modificări spațiale ale conformației membranei papilelor, ceea ce va determina schimbarea dimensiunilor porului gustativ. Așa, spre exemplu, s-a putut demonstra că grupările tiol realizează contracția porului, în timp ce ionii de cupru, nichel și zinc produc dilatarea acestuia.

20.10.3. TRANSMISIA IMPULSURILOR GUSTATIVE

Fibrele aferente ale mugurelui gustativ sunt la origine amielinizate și vor forma în interiorul celulelor receptoare plexul intragemal, care sub membrana bazală va da naștere plexului subgemal, iar la periferia mugurelui, plexurilor perigemale. Fibrele care părăsesc mugurele gustativ devin mielinizate și vor forma nervii gustativi.

Prin nervul coarda timpanului — ram din facial — impulsurile gustative sunt culese din zona celor 2/3 anterioare ale limbii, iar prin nervul glosofaringian, din 1/3 posterioară a limbii. Primul neuron al căii gustative este reprezentat de ganglionul geniculat, pentru coarda timpanului, și de ganglionul Andersch și Ehrenritter, pentru glosofaringian. De la acești ganglioni, impulsurile gustative sunt conduse spre cel de-al doilea neuron, situat în nucleul tractului solitar din bulb. Tot la acest nivel ajung pe calea nervului vag și impulsurile gustative de la baza limbii, faringe, palatul moale, epiglotă și laringe. Fibrele nervoase ale căii gustative care părăsesc nucleul tractului solitar trec de partea opusă și urca pe calea lemniscului medial (banda Reil mediană) până la al treilea neuron al căii, reprezentat de nucleul dorsal postero-median din talamus.

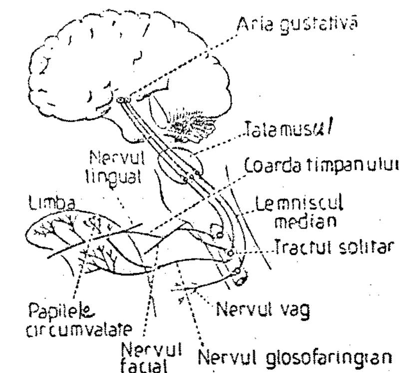


Fig. 523. Segmentul intermediar și proiecția corticală a sensibilității gustative.

Proiecția corticală este localizată în zona inferioară a circumvoluției parietale ascendente (zona operculară a lobului insulei — aria 43), în apropierea centrilor motori ai limbii, ai musculaturii masticatorii și ai deglutiției (fig. 523). Din tractusul solitar, un număr mare de impulsuri ajunge direct la nucleii salivatori superiori și inferiori, de unde se transmit comenzi secretoare pentru glandele parotide pe calea nervului glosofaringian (de la nucleul salivar inferior din bulb) și pe calea nervului facial (de la nucleul salivar superior din punte) pentru glandele submandibulare și sublinguale. Pe aceste căi reflexe se va realiza secreția salivară din timpul ingestiei de alimente, necesară digestiei bucale. De asemenea, de la nivelul tractului solitar pleacă și ramuri colaterale spre nucleul reticulat al formațiunii reticulate, de unde, pe calea tractului reticulo-bulbar, ajung fibre atât spre glandele salivare, cât și la mușchii pieloși ai feței, la mușchii masticatori, la mușchii ce intervin în deglutiție și cei motori ai limbii, cu scopul coordonării mișcărilor asociate senzațiilor gustative. În trasmiterea excitației gustative, fiecare fibră nervoasă colectează informațiile de la mai multe celule gustative, după cum poate răspunde la mai mulți excitanți gustativi cu calități diferite.

Sub influența stimulului gustativ, fibrele nervoase gustative generează micropotențiale de acțiune, în special în primele 2—3 s de stimulare, după care frecvența lor scade, dar se păstrează la un nivel constant, proporțional cu concentrația și calitatea stimulului gustativ, producând, la o concentrație normală, descărcări prelungite în fibrele gustative.

20.10.4. EXCITANŢII RECEPTORILOR GUSTATIVI

Nu toate substanţele pot fi excitanţi gustativi. Din acest punct de vedere, deosebim substanţe cu gust, sau sapide, şi substanţe fără gust, sau insipide. Datorită unei anumite structuri chimice, o substanţă poate crea o anumită senzaţie gustativă sau nu o creează deloc.

Substanţele acre sunt acide iar intensitatea senzaţiei gustative de acru este proporţională cu logaritmul concentraţiei ionilor de hidrogen din compoziţia substanţei respective.

Gustul sărat este produs de către sărurile ionizabile, dar calitatea senzaţiei gustative de sărat diferă de la o sare la alta. Cationii sărurilor sunt cei care dau senzaţia de sărat, iar anionii participă într-o măsură mai mică.

Gustul dulce nu este produs numai de o singură categorie de substanţe chimice, ci se includ aici zaharurile, glicolii, alcoolii, aldehidele, cetonele, amidele, esterii, acizii aminaţi, acizii sulfonaţi, acizii halogenaţi, sărurile anorganice de plumb şi beriliu.

Gustul amar, ca şi cel dulce, este produs de o serie întreagă de substanţe chimice organice. Alcaloizii sunt cei mai importanţi stimuli pentru amar şi includ droguri folosite în practica medicală, cum ar fi chinina, cofeina, stricnina, nicotina.

Există substanţe care, pentru moment, lasă senzaţia de dulce, ca mai târziu să producă senzaţia de amar; este cazul zaharinei — folosită mult de către diabetici. Dacă substanţele amare se găsesc în concentraţie crescută în alimente, atât omul, cât şi animalul le refuză. Gustul amar este produs de către alcaloizii prezenţi în plantele otrăvitoare, încât ajută la selectarea acestora pentru alimentaţie, constituind gustul de protecţie al omului şi animalelor. De altfel, sensibilitatea gustativă pentru amar este foarte ridicată comparativ cu celelalte gusturi. Astfel, dacă gustul acru al acidului hidrocloric se percepe la o concentraţie de 0,0009 N, cel sărat pentru ClNa la 0,01 M, cel dulce pentru sucroză la 0,01 M, pentru chinină progul gustativ este de 0,000008 M.

De asemenea, trebuie amintit şi faptul că în sesizarea unui gust are importanţă deosebită şi componenţa afectivă. Ca o substanţă să poată avea un gust, ea trebuie să se dizolve, deşi nu toate substanţele solubile sunt sapide.

Saliva este principalul solvent pentru substanţele sapide, pe care le şi diluează dacă concentraţia lor este prea mare, alături de mişcările limbii, care ajută la dizolvarea mai rapidă în salivă a substanţei gustative, realizând, în acelaşi timp, şi răspândirea acesteia pe toată suprafaţa receptoare gustativă.

20.10.5. SENZAŢIA GUSTATIVĂ

La apariţia senzaţiilor gustative participă o serie întreagă de fenomene senzoriale secundare, deoarece la conştientizarea gustului iau parte atât sensibilităţile olfactivă, tactilă, termică şi dureroasă ale zonei gustative, cât şi sensibilitatea proprioceptivă a muşchilor masticatori şi linguali. Gustul apare ca o rezultantă a informaţiilor percepute pe mai multe căi, cu scopul definirii cât mai complete a calităţilor chimice şi fizice ale obiectului introdus în cavitatea bucală.

Apariţia unei anumite senzaţii gustative diferă după sensibilitatea respectivă, fiind maximă pentru amar şi minimă pentru sărat, după cum diferă şi după zona excitată a limbii, ştiind că sensibilitatea gustativă se reduce de la vârful spre baza limbii. Sunt situaţii în care senzaţia gustativă persistă şi după îndepărtarea stimulului respectiv, fenomen explicat prin participarea zonelor centrale nervoase la activitatea celei receptoare. Este cazul persistării senzaţiei de amar chiar după clătirea îndelungată a cavităţii bucale după chinină sau accentuarea acestei senzaţii la proiectarea limbii în afara cavităţii bucale. De asemenea, prin masticarea unei substanţe amare, senzaţia gustativă este mai diminuată, probabil prin apariţia unei inhibiţii de stingere în centrul gustativ cortical, produsă de activarea altor centri din jur, cu punct de plecare proprio- şi exteroceptorii antrenaţi în masticaţie. Persistenţa senzaţiei gustative după îndepărtarea excitantului corespunzător nu se mai întâlneşte în cazul leziunilor diverselor etaje ale segmentului intermediar gustativ, sau al celui cortical, după cum persistenţa senzaţiei este mult crescută la persoanele cu disfuncţii cortico-subcorticale.

Senzaţiile gustative pot fi considerate atât ca *senzaţii de bază* (dulce, amar, sărat şi acru), produse de substanţe pure ce acţionează izolat, cât şi ca *senzaţii mixte*, produse de amestecarea substanţelor de bază. Dacă se excită receptorul gustativ cu un excitant neadecvat, cum ar fi curentul electric, se poate obţine *o senzaţie gustativă nespecifică.*

Există o multitudine de senzaţii gustative realizate prin combinarea celor patru senzaţii fundamentale cu senzaţiile tactile, olfactive sau dureroase.

Cercetătorii au încercat să clasifice substanţele sapide după structura chimică, după greutatea moleculară, după gradul de solubilitate, dar nu s-au obţinut rezultate prea concludente. Totuşi, se poate admite că ionul de hidrogen este caracteristic gustului acru, deşi nu există un paralelism între concentraţia acestui ion şi intensitatea gustului respectiv. Este cert faptul că nu numai structura chimică, ci şi greutatea moleculară influenţează gustul, şi anume substanţele cu mase moleculare mici vor fi sărate sau dulci, în timp ce substanţele cu greutate moleculară mai mare realizează gustul de amar. Cele cu greutate moleculară mult prea mare nu se pot dizolva şi, deci, nu produc nici o senzaţie. Sunt situaţii în care senzaţiile gustative pot avea modificări cantitative constând în scăderea (hipogeuzie) până la dispariţie a gustului (ageuzie), care pot fi genetice sau dobândite, prin lezarea unor zone din segmentul intermediar de conducere sau a zonei centrale corticale.

Pot exista, de asemenea, modificări calitative (disgeuzie şi parageuzie), atunci când se confundă senzaţiile gustative, cum ar fi cazul unor intoxicaţii sau al unor dereglări endocrine. În halucinaţiile gustative, subiectul realizează o senzaţie gustativă ce apare în lipsa unui stimul gus-

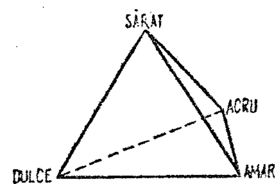


Fig. 524. Prisma gustativă Henning.

tativ corespunzător — cum ar fi cazul unor afecțiuni ale sistemului nervos central.

Henning imaginează „prisma gusturilor", în care fiecare unghi reprezintă un gust fundamental, iar laturile prismei — o combinație a celor două gusturi vecine; fiecare punct din interiorul prismei va fi o rezultantă a tuturor gusturilor fundamentale (fig. 524).

Pragul gustativ reprezintă concentrația minimă a substanței solvite pentru a produce senzația gustativă minimală. Pragul gustativ diferă în funcție de o serie de factori, printre care suprafața de stimulare, temperatura substanței gustative (optimă pentru soluții la 30—40°C), influența luminii (sensibilitatea gustativă scade la întuneric), prezența senzației de foame, știind că foamea scade pragul pentru dulce și sărat, în timp ce crește cel pentru amar. De asemenea, pragul gustului depinde și de o serie de factori psihologici, de starea de odihnă sau oboseală nervoasă, după cum poate suferi variații în faza gravidității. Pentru alegerea alimentelor participă și analizatorul olfactiv care, împreună cu cel gustativ, dă posibilitate omului și animalelor să se hrănească corespunzător și să-și asigure secreția fiziologică a sucurilor digestive. Experimental s-a constatat că animalul își alege alimentele după necesitățile organismului, prin intermediul analizatorului gustativ. Astfel, un animal adrenalectomizat va prefera apa sărată celei cu concentrație normală de clorură de sodiu. Cel paratiroidectomizat va alege apa cu mai multă clorură de calciu, în timp ce animalul injectat cu cantități mari de insulină își va alege alimentele dulci pentru hrană. Preferința pentru un gust sau altul este rezultanta unor procese nervoase centrale, și nu periferice, de la nivelul mugurelui gustativ, pentru că o serie întreagă de experimente pe animal au arătat că preferința gustativă poate fi produsă la animal chiar în absența modificărilor incluse în mugurele gustativ de către substanța respectivă. Preferința gustativă este, de asemenea, dominată de realizarea plăcerii sau neplăcerii față de substanța ingerată. Dacă o persoană se îmbolnăvește după consumul unui aliment, va avea imediat o aversiune pentru alimentul respectiv, care îi va crea neplăcere ori de câte ori îl va consuma sau numai îl va vedea. Prin antrenament poate crește sensibilitatea gustativă, încât se poate ajunge la o discriminare perfectă a gusturilor apropiate. Este cazul degustătorilor de vinuri și, în general, al persoanelor cu un deosebit rafinament alimentar.

În toate aceste cazuri, este vorba și de contrastul gustativ simultan sau succesiv, când se remarcă doar unul din cele patru gusturi fundamentale amestecate. Această calitate a recepției gustative este probabil completată de o funcționare perfectă a tuturor segmentelor analizatorului, în primul rând a zonei de proiecție corticală.

20.10.6. ADAPTAREA GUSTATIVĂ

Adaptarea gustativă apare atunci când stimulul gustativ acționează un timp îndelungat asupra receptorului. Prin mișcările limbii, prin cele de supt și de masticație se stimulează și alți receptori gustativi încă neadaptați. Dacă se produce stimularea progresivă și constantă a receptorilor gustativi, se observă o reducere a capacității funcționale prin apariția fenomenului de adaptare. Adaptarea este invers proporțională cu intensitatea și viteza cu care excitantul se răspândește pe suprafața limbii; orice modificare a intensității stimulului scade adaptarea pentru o anumită perioadă de timp, dar aceasta reapare la un nou stimul gustativ. Sub acțiunea prelungită a unui stimul, sensibilitatea gustativă poate diminua până la dispariție, fenomen care apare mai rapid pentru substanțele dulci și sărate.

În cadrul adaptării, sensibilitatea gustativă scade numai în raport cu categoria de stimuli aplicați și persistă sau se intensifică pentru ceilalți stimuli gustativi. După adaptare, restabilirea sensibilității gustative este evidentă, în special pentru gustul sărat și mai greu pentru cel amar. Adaptarea la periferia analizatorilor gustativi este legată atât de instalarea potențialului de receptor, cât și de mecanismul transmiterii acestuia spre dendrita primului neuron.

Procesele centrale ale adaptării sunt mai complexe și, probabil, legate de mecanismele electro-chimice ale repolarizării neuronilor din întregul circuit cortico-cortical și talamo-cortical de activare a zonei gustative.

20.10.7. EXPLORAREA GUSTATIVĂ

Oferind indicații deosebite în diferite boli, conturând aptitudini profesionale ale degustătorilor de vinuri și alimente, metodologia investigării gustului s-a dezvoltat progresiv. Se pot investiga papilele gustative izolate, diverse regiuni ale limbii sau întreaga sa suprafață.

Explorarea gustativă urmărește integritatea segmentului periferic al analizatorului, integritatea căilor de conducere și a centrilor corticali gustativi, apreciind existența senzației gustative, modul de răspuns la excitanții specifici, absența gustului în zona cercetată.

Metodele utilizate pentru investigarea gustului diferă după stimulul folosit: soluții apoase; substanțe solide sau gelatinoase; substanțe volatile; curent electric etc.

Utilizarea *soluțiilor apoase* pentru aprecierea funcției gustative se realizează prin:

— clătirea gurii cu soluția de cercetat, metodă ce exclude stimulii de altă natură (termici, presiune, tact, durere și miros, fumat), asigurând îndepărtarea prealabilă a resturilor alimentare prin clătirea cavității bucale cu apă distilată la 30°C și respectând o pauză de 40—60 s între aplicările substanței pe limbă, spre a evita adaptarea. Este, de altfel, metoda pe care o folosesc degustătorii profesioniști;

— tamponarea sau pensularea limbii, menţinută de examinator cu o compresă de tifon, metodă care respectă, de asemenea, clătirea cavităţii bucale şi pauzele dintre aplicările substanţei, pentru a nu permite adaptarea. Se pot, de asemenea, aplica şi soluţii sub formă de picătură, permiţând o perfectă dozare a substanţei de cercetat. Soluţiile vor fi termostatate, iar concentraţia lor va creşte progresiv, utilizând în practică un set de 60 de flacoane prevăzute cu pipete, aşezate într-o cutie portabilă. Este cea mai bună determinare a pragului pentru gusturile fundamentale;

— testul gradării stimulului — ca o metodă cantitativă relativ fidelă, care urmăreşte aprecierea concentraţiei unei singure picături dintr-o soluţie situată pe o scară liniară absolută, de la 0—100, în care 100 reprezintă maximum de intensitate gustativă reclamată de subiect pentru substanţa respectivă, înainte de începerea determinării. Răspunsurile se plasează pe curba concentraţiilor şi se apreciază dacă sensibilitatea gustativă este păstrată. Neajunsul metodei constă în faptul că suprafaţa de contact a stimulului gustativ cu mucoasa linguală este prea mică şi rezultatele investigării pot fi eronate.

În toate procedeele care urmăresc sensibilitatea gustativă, testarea se realizează simetric, pe ambele părţi ale limbii în mod obligatoriu, urmărindu-se diferenţele de sensibilitate sau apariţia eventualelor confuzii ale gusturilor.

Metodologia explorării gustului prin aplicări de *substanţe solide* sau *gelatinoase* cuprinde un aspect mai complex, urmărindu-se şi timpul de solvire în salivă a substanţei de examinat. Modul de aplicare este variat:

— pulverizarea substanţelor fin măcinate;

— aplicarea de corpuri poroase îmbibate în soluţiile de cercetat;

— aplicarea cristalelor de sare de bucătărie sau de extract de genţiană, zahăr sau acid tartric;

— gelificarea soluţiilor prin adaos de gelatină 2%. Substanţele gelatinoase sunt utilizate pentru a testa sensibilitatea gustativă palato-faringiană, zonă în care lichidele aderă mai greu.

Utilizarea *substanţelor volatile* permite o mai bună dozare cantitativă a stimulului, dar şi o mai corectă localizare a răspunsului.

Explorarea gustului cu *stimuli electrici* prezintă avantajul localizării precise a disfuncţiei gustative observate, utilizând un stimul la care se poate grada uşor intensitatea şi care nu difuzează. În acest sens, electrogustometria prin curent continuu este deosebit de fidelă şi uşor de utilizat. Mecanismul „gustului electric" nu este pe deplin elucidat, dar se incriminează atât electroliza salivei, cât şi stimularea directă a stimulilor gustativi. Stimularea elementelor receptoare gustative în această metodă se realizează folosind procedeul bipolar sau unipolar. Electrozii vor fi buni conducători de curent electric, cu suprafaţă mică şi confecţionaţi din material uşor, impolarizabil. Se folosesc pentru explorarea gustului electrozi din Ag sau din Ag—AgCl.

Metoda permite stabilirea excitabilităţii gustative, determinând reobaza şi cronaxia gustativă, latenţa gustativă, frecvenţa de contopire a gusturilor. Prin această metodă se determină uşor pragul de stimulare şi evoluţia adaptării gustative. Pentru explorarea integrităţii funcţionale a nervului facial se utilizează electrogustometria, procedeu asemănător cu audiometria.

În tulburările genetice, neurologice şi endocrinologice, metoda se foloseşte cu mai mult succes decât cele descrise anterior. Precizia, rapiditatea şi comoditatea (nu mai este necesară clătirea cavităţii bucale după fiecare concentraţie) susţin utilizarea explorării sensibilităţii gustative prin stimuli electrici înaintea celorlalte metode, recomandând-o ca cea mai obiectivă dintre toate celelalte metode de explorare.

Metodele complexe permit, de asemenea, înregistrarea grafică a sensibilităţii gustative globale cu ajutorul gustometrului automat Bekesy sau individualizarea unei singure papile şi aprecierea răspunsului său la un stimul gustativ.

Deşi au multă obiectivitate, aceste metode nu s-au răspândit în practica medicală. Pentru investigarea corectă a analizatorului gustativ trebuie ţinut seama de simptomatologia acestuia, de cauza genetică sau funcţională situată la nivelul segmentului periferic, de conducere sau al zonei de proiecţie corticală, din bolile endocrine şi metabolice.

De altfel, în medicina legală şi în industria alimentară, analizatorul gustativ este de un real folos pentru decelarea unor substanţe toxice cu gust caracteristic.

20.11. ANALIZATORUL OLFACTIV

Mirosul, ca şi gustul, reprezintă un simţ chimic ce dă posibilitatea omului şi animalelor să-şi aleagă hrana şi să evite substanţele toxice cu miros specific. Excitarea gustativă va determina indirect excitarea olfactivă şi invers, încât cele două simţuri au reale conexiuni funcţionale.

Mirosul este simţul cel mai puţin cunoscut, datorită localizării segmentului său receptor în zona superioară a foselor nazale, zonă mai greu de abordat. Este un simţ foarte vechi din punct de vedere filogenetic, cu un rol deosebit la animale şi mai puţin la om.

20.11.1. PARTICULARITĂŢI STRUCTURALE

Mucoasa olfactivă este localizată în porţiunea superioară a septului nazal, medial pe faldurile cornetului nazal superior şi doar pe o mică porţiune a celui mijlociu, acoperind şi lama ciuruită a etmoidului, având o suprafaţă de aproximativ 2,4 cm² pentru fiecare fosă nazală.

În zonele amintite, mucoasa respiratorie prezintă unele modificări, fiind mai subţire şi conţinând un epiteliu şi un corion mai bogat vascularizate şi inervate atât senzitiv, cât şi vegetativ.

Epiteliul olfactiv conţine celule receptoare, celule de susţinere şi celule bazale.

Celulele receptoare olfactive (Schultze) se află răspândite printre celulele ciliate de tip respirator, în număr de aproximativ 100 milioane, considerate neuroni bipolari senzitivi derivaţi din sistemul nervos central.

Celulele bazale vor da naştere în mod continuu primelor două tipuri celulare (receptoare şi de susţinere), printr-o diferenţiere morfologică şi funcţională.

Celulele de susţinere, cu formă prismatică, prezintă la extremitatea apicală cili. Conţin granulaţii de caroten sau esteri ai vitaminei A, ce nu au rol deosebit în funcţia acestor celule. În afara rolului de susţinere, aceste celule au şi un rol trofic pentru epiteliul olfactiv.

Celulele receptoare olfactive se găsesc răspândite printre cele de susţinere. Prelungirea lor dendritică se îndreaptă către suprafaţa mucoasei nazale, depăşind celulele de susţinere. Prelungirea dendritică se termină cu o dilataţie („buton olfactiv") ce conţine 6—8 granulaţii, de pe suprafaţa căreia se exteriorizează mici perişori bogaţi în filamente, un fel de microvilozităţi. Aceşti cili olfactivi, cu diametrul de 0,3 µm şi lungimea de 50—150 µm, vor proemina pe mucoasa olfactivă.

Substanţa odorantă din atmosferă intră în contact cu cilul olfactiv prin intermediul mucusului secretat de către glandele Bowmann (fig. 525).

Axonii celulelor receptoare sunt fibre slab mielinizate, care, după unire, străbat lama ciuruită a etmoidului, realizând nervii olfactivi, ce vor face sinapsă cu celulele mitrale din bulbii olfactivi (al doilea neuron al căii olfactive). Citoplasma celulelor senzoriale olfactive conţine un bogat dispozitiv mitocondrial, iar microscopul electronic a pus în evidenţă suprafeţe de contact atât între celulele senzoriale, cât şi între acestea şi celulele de susţinere.

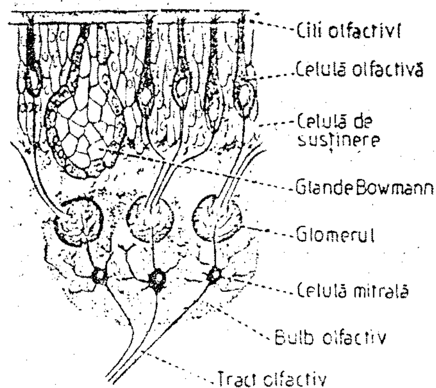


Fig. 525. Structura mucoasei olfactive.

Corionul reprezintă suportul conjunctiv al epiteliului. Este format din ţesut conjunctiv lax, în care se găsesc frecvente fibre elastice ce realizează o reţea, în ochiurile căreia sunt prezente vase limfatice şi fibre nervoase amielinice. Corionul realizează atât fixarea epiteliului, cât şi vascularizarea adecvată a acestuia, independentă de cea a mucoasei respiratorii.

Glandele mucigene Bowmann ce se deschid la suprafaţa epiteliului senzorial vor secreta mucusul ce va influenţa proprietăţile

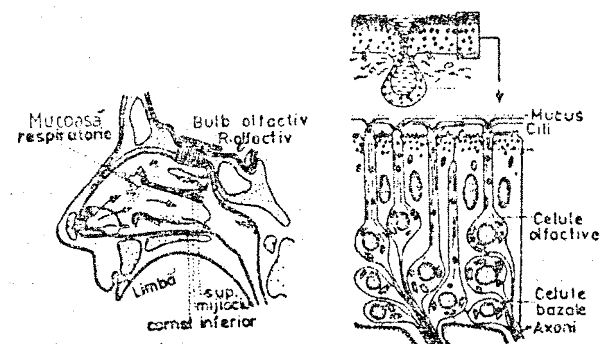


Fig. 526. Mucoasa olfactivă — plasare şi aspect microscopic.

fizice şi chimice ale excitantului odorant, probabil prin reacţii redox, producând modificările potenţialului membranar de repaus al cililor olfactivi, cu apariţia potenţialului de receptor (fig. 526).

Calea de conducere a analizatorului olfactiv este reprezentată de axonii celulelor olfactive (ce constituie primul neuron al căii), grupaţi în fascicule de 20—30 de fibre, ce vor străbate lama ciuruită a etmoidului şi vor forma nervul olfactiv. Aceste fibre fac sinapsă cu dendritele celui de-al doilea neuron, reprezentat de celulele mitrale din bulbii olfactivi, realizând o formă complexă de sinapsă, denumită *glomerul olfactiv*. Axonii celulelor mitrale vor forma tracturile olfactive, ce se vor îndrepta spre zonele de proiecţie corticală.

Proiecţia corticală: la extremitatea sa posterioară, tractul olfactiv se bifurcă în două bandelete mici (striuri olfactive), care vor avea direcţii diferite. Bandeleta olfactivă externă se va termina în uncusul hipocampului, iar cea mediană în partea anterioară şi inferioară a ciocului corpului calos (septum). Între aceste două arii de proiecţie din paleocortex există numeroase relaţii anatomice şi funcţionale, care leagă septul de uncusul hipocampic.

Ramul maxilar al trigemenului va conduce şi el influxuri olfactive din zona mucoasei respiratorii superioare. În realizarea unei imagini olfactive complexe, pe lângă analizatorul olfactiv participă şi cel gustativ, cât şi sensibilitatea senzitivă din această regiune.

La om, zona corticală a olfacţiei prezintă şi funcţii asociative — psiho-emoţionale şi comportamentale, dar şi funcţii viscero-reglatoare.

Căile nervoase ce părăsesc nucleul amigdalian şi uncusul hipocampic (cortex — entorinar) joacă un rol deosebit pentru realizarea olfacţiei. Aceste fibre, după releul în corpii mamilari, realizează atât tractul mamilo-talamic Vic d'Azir, prin intermediul căruia se transmit impulsuri ex-

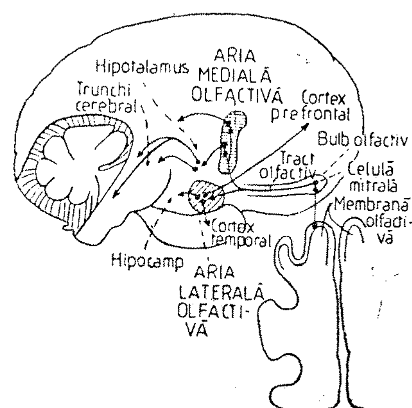


Fig. 527. Proiecția corticală a sensibilității olfactive.

trapiramidale legate de olfacție, cât și tractul mamilo-tegmentar, prin care se comandă orientarea capului și ochilor spre o sursă olfactivă, cu participarea tracturilor extrapiramidale tecto- și reticulo-spinale. Tot din fasciculul de fibre ce pleacă din fornix se desprind unele de releu, cu nucleul habenular, după care, prin intermediul substanței reticulate, vor pleca impulsuri ce vor comanda reacții vegetative în mușchii interesați în olfacție. Este cazul reacțiilor somatice din adulmecare, ce orientează corpul și, în special, capul spre sursa olfactivă, dar, în același timp, modifică și ritmul respirator. Probabil că și oliva bulbară este interesată în aceste procese, cât și tractul olivo-spinal.

Cu alte cuvinte, tracturile olfactive se vor proiecta în două zone diferite, și anume, în aria olfactivă mediană și în cea laterală (fig. 527). Zona olfactivă mediană include formațiuni plasate superior și anterior față de hipotalamus, cum ar fi septum pelucidum, girul subcalos, trigonul olfactiv, cât și porțiunea mediană a substanței perforate anterioare (centrii primari ai olfacției).

Aria olfactivă laterală cuprinde zona prepiriformă, uncusul hipocampic, zona laterală a substanței perforate anterioare și o parte a nucleilor amigdalieni (centrii secundari ai olfacției).

Ariile secundare olfactive vor comanda răspunsul emoțional al olfacției din cursul stărilor de frică, al plăcerii, al actului sexual etc. și vor avea strânse legături funcționale cu cortexul temporal și cel prefrontal. Distrugerea experimentală a acestor arii afectează răspunsul primar olfactiv, cum ar fi lingerea buzelor sau salivația produsă de mirosul unor alimente, încât această zonă poate fi considerată în realitate adevăratul cortex primar olfactiv.

Zona olfactivă corticală are și rol inhibitor asupra neuronilor mitrali din bulbul olfactiv, trimițând spre aceștia impulsuri de comandă inversă. Dacă celulele mitrale au o activitate prea intensă, excitând cortexul olfactiv prin impulsuri prea frecvente, acesta are posibilitatea să limiteze ritmul descărcărilor celulelor mitrale prin circuite de *feed-back* negativ de protecție corticală.

Între centrii primari și secundari ai olfacției, cât și între aceștia din urmă și talamus, hipotalamus și trunchiul cerebral, se realizează numeroase conexiuni funcționale ce participă la formarea arcurilor reflexe legate de miros.

20.11.2. STIMULAREA RECEPTORILOR OLFACTIVI

Pentru ca o substanță să fie considerată stimul olfactiv trebuie să îndeplinească mai multe condiții. În primul rând, să fie volatilă și să ajungă în concentrație suficientă la nivelul superior al foselor nazale, cât și solubilă în apă, pentru a se putea dizolva în stratul de mucus ce acoperă zona olfactivă, în vederea excitării cililor celulelor senzoriale de la acest nivel. Deoarece în structura cililor olfactivi cât și a membranei celulelor olfactive se găsesc lipide în cantitate mare, substanțele odorante trebuie să fie și liposolubile, în vederea unui contact mai intim cu receptorul.

Odată cu aerul inspirat, diversele substanțe din mediul înconjurător ajung în zona superioară a foselor nazale, unde, dacă îndeplinesc condițiile de mai sus, vor excita cilii olfactivi și vor da naștere unui potențial de receptor ce se va propaga prin segmentul de conducere sub forma impulsurilor nervoase. Dacă se plasează un electrod de culegere pe suprafața mucoasei olfactive, se înregistrează un potențial bioelectric. Introducerea în cavitatea nazală a unei substanțe odorante negativează potențialul și-l menține prezent atât timp cât în fosa nazală persistă stimulul olfactiv. Dacă se înregistrează acest potențial, graficul obținut va fi electroolfactograma, care nu este altceva decât însumarea potențialelor de receptor a tuturor celulelor olfactive excitate.

Amplitudinea și frecvența potențialului sumat vor depinde direct proporțional de logaritmul intensității stimulului olfactiv, ceea ce denotă faptul că receptorii olfactivi sunt traducătorii acțiunii stimulului în influx nervos, fenomen întâlnit la toți analizatorii.

20.11.3. SENZAȚIA OLFACTIVĂ

Deși omul este considerat un microsmatic, datorită zonei olfactive și a proiecției corticale restrânse, el este, totuși, capabil să recunoască o gamă largă de mirosuri. Este greu de stabilit și de clasificat substanțele odorante ce realizează senzația primară olfactivă. Înregistrarea potențialelor de acțiune din diverse puncte ale căilor nervoase olfactive a pus în evidență prezența unui număr de șapte clase de substanțe olfactive, care excită separat celulele receptoare olfactive.

Aceste categorii de stimuli olfactivi includ camforul, moscul, mirosul florilor, al eterului, mirosul mentolat înțepător și putred. În ultimii ani, cercetările de neurofiziologie arată că există peste 50 de senzații primare olfactive, arătând cât de vast poate fi excitat acest analizator comparativ cu cel gustativ, impresionat doar de patru gusturi fundamentale, sau cu analizatorul optic, sensibil doar la trei culori primare. În funcție de sensibilitatea olfactivă și de antrenament, se pot obține chiar peste 50 de senzații olfactive.

Formarea senzației olfactive are la bază cele două teorii, chimică și fizică, care încearcă să explice specificitatea de răspuns doar la anumiți stimuli ai celulelor senzoriale olfactive.

Conform teoriei chimice, se admite apariția anumitor reacții chimice între moleculele excitantului olfactiv și elementele de structură ale cililor receptori. Răspunsul tradus în celula receptoare va rezulta din interacțiunea chimică a celor două structuri și va fi specific pentru fiecare stimul olfactiv. Datorită reacțiilor ce au loc între moleculele excitantului și ale receptorului, va apărea modificarea permeabilității membranei cililor olfactivi față de ionii de Na^+ și K^+, cu apariția potențialului de receptor în celula senzorială olfactivă, ce va crea impuls nervos propagabil prin căile nervoase până la zonele centrale corticale.

Teoria fizică aduce în discuție existența unor locusuri pe cilii olfactivi, unde are loc adsorbția substanței olfactive, fenomen ce se produce selectiv pe celulele receptoare. Teoria este susținută și de faptul că multe substanțe care au proprietăți chimice foarte diferite, dar cu configurația moleculară identică, realizează aceeași senzație olfactivă; înseamnă că proprietățile fizice ale stimulului olfactiv au o importanță mai mare decât cele chimice pentru formarea senzației de miros specific.

Din punct de vedere chimic, majoritatea substanțelor odorante fac parte din grupele IV—VII ale tabelului Mendeleev, iar greutatea lor moleculară se plasează între 17 (amoniac) și 300 (terpen).

Substanțele chimice cu greutate moleculară mică excită în special zona trigemenului, producând lăcrimarea, iar cele cu greutate moleculară mare sunt excitanți ai mucoasei olfactive. Pe măsura creșterii greutății moleculare, intensitatea mirosului este mai mare, dar numai până la un punct, după care mirosul dispare. Compușii aromatici au un miros mai pronunțat decât cei olfactivi, în funcție de numărul de atomi și ai catenelor laterale, dar tot până la un maximum, după care nu se mai percepe nici un miros.

Pentru proprietățile odorante ale substanțelor interesează solubilitatea în apă și lipide, viteza de difuziune, presiunea vaporilor rezultați din volatilizarea substanței respective. Interesează, de asemenea, calitățile tensioactive și gradul de adsorbție a substanțelor mirositoare pe membrana cililor olfactivi, știind că și vaporizarea va fi stimulată de temperatura crescută, de luminozitate etc.

Pentru obținerea unei senzații olfactive corecte, organul olfacției trebuie îndreptat spre sursa mirositoare, iar stimulul olfactiv trebuie să aibă o anumită concentrație în aerul inspirat. Este vorba și de reflexul de adulmecare, mai bine reprezentat la animale decât la om.

S-a încercat o clasificare a substanțelor odorante după structura lor chimică și după răspunsul olfactiv și s-a observat că sunt substanțe identice chimice care dau senzații olfactive diferite, după cum sunt substanțe cu structură chimică diferită dar care creează aceeași senzație olfactivă sau amestecuri de senzații olfactive.

Pentru explorarea capacității olfactive s-a admis o altă clasificare a substanțelor odorante, și anume:

— substanțe olfactive pure (O), care activează numai receptorii olfactivi;

— substanțe trigeminale pure (T), care activează doar receptorii trigeminali;

— substanțe olfacto-trigeminale (O+T), realizând excitare olfactivă și trigeminală;

— substanțe olfacto-gusto-trigeminale (O+G+T), care excită toate tipurile de receptori din zonă.

Mirosul are și o componentă afectivă, realizând plăcere sau neplăcere. De aceea se consideră că mirosul este mai important decât gustul în alegerea produselor alimentare. Dacă mirosul unui aliment a produs unei persoane o senzație dezagreabilă, la al doilea contact cu același miros vor apărea o totală aversiune, greață sau vomă. Este de amintit și faptul că un anumit miros al femelei atrage masculul, denotând că simțul mirosului are și o deosebită importanță pentru viața sexuală.

Pragul olfactiv se referă la cea mai mică concentrație în aer a unei substanțe odorante, capabilă să realizeze o senzație olfactivă. Ca exemplu poate fi luat metilmercaptanul, ce poate fi sesizat la o concentrație de numai 1/25 000 000 000 mg într-un ml aer. Din acest motiv, metilmercaptanul se amestecă în cantități mici cu gazul natural pentru a fi depistate precoce defecțiunile din instalațiile tehnice ale acestuia. Este destul de dificilă determinarea pragului olfactiv al unei oarecare substanțe și necesită cooperarea perfectă a subiectului.

Valoarea pragului olfactiv depinde de structura chimică a substanței odorante și de sensibilitatea olfactivă a persoanei de examinat.

Lumina amplifică sensibilitatea olfactivă, după cum temperatura crescută o reduce.

Sensibilitatea olfactivă crește progresiv de la vârsta de 5 ani spre 25 de ani, după care se constată o scădere a acesteia. Foamea stimulează olfacția, în timp ce sațietatea o diminuează. Experiența practică a pus, de asemenea, în evidență o sensibilitate olfactivă mai crescută la femei față de bărbați, în special în perioada ovulației și a graviditații.

Sunt situații în care pot fi sesizate separat sau simultan mirosuri din amestecuri odorante, după cum mirosurile puternice inhibă pe cele slabe.

În cazul afectării segmentului intermediar al analizatorului olfactiv sau a mucoasei nazale, unde este prezent receptorul, se constată reducerea sensibilității olfactive (hiposmie) sau dispariția sa totală (anosmie).

Tumorile de lob temporar sau de uncus hipocampic pot realiza creșterea exagerată a sensibilității olfactive (hiperosmie), până la producerea halucinațiilor olfactive.

20.11.4. ADAPTAREA OLFACTIVĂ

În cazul în care un excitant olfactiv acționează un timp prea îndelungat, sensibilitatea olfactivă se reduce progresiv, până la dispariție. Este fenomenul de adaptare a receptorului față de mirosul respectiv, deși se constată, în același timp, persistența sensibilității pentru alte mirosuri.

După un timp în care excitantul ce a produs adaptarea nu mai acționează asupra receptorului olfactiv, sensibilitatea acestuia revine.

Se descriu o *adaptare heterogenă*, când se pierde sensibilitatea olfactivă pentru amestecuri odorante, și *adaptarea omogenă*, pentru o anumită substanță mirositoare.

Adaptarea olfactivă, ca și cea gustativă, este o formă de apărare a receptorului față de un excitant puternic și persistent, cum este cazul muncitorilor din industria parfumurilor.

20.11.5. EXPLORAREA FUNCȚIEI OLFACTIVE

Olfactometria reprezintă metoda de apreciere a capacității senzoriale a analizatorului olfactiv. Se disting o olfactometrie subiectivă, bazată pe sinceritatea subiectului investigat, și o olfactometrie obiectivă, bazată pe date culese independent de voința subiectului; ambele metode disting o olfactometrie cantitativă (de acuitate olfactivă) și una calitativă.

Olfactometria cantitativă stabilește gradul acuității olfactive pentru diferite mirosuri.

Olfactometria calitativă stabilește pragul și oboseala olfactivă, discriminarea sau finețea rămânând de ordin experimental, nefiind utilizate în clinică.

Pentru ambele metode, în olfactometria subiectivă se cunosc aparate relativ simple: olfactometrul Zwardemaker, olfactometrul Elberg, fiecare prezentând avantaje și dezavantaje.

Olfactometria obiectivă are posibilitatea aprecierii stimulului aplicat indiferent de voința subiectului, un astfel de exemplu îl constituie olfactometrul Castello-Bilotti. De altfel, în același sens poate fi utilizată și olfactometria parenterală, cu investigarea sensibilității afective bazată pe teste de sinceritate.

20.12. FUNCȚIILE MOTORII ALE SISTEMULUI NERVOS

Concepută sub forma unei veritabile scheme cibernetice, întreaga activitate motorie a organismului a ajuns la o înaltă perfecționare pe baza cooperării unui întreg lanț de circuite neuronale aferente și eferente, interconectate labil în cele mai diverse moduri.

O astfel de schemă stă de altfel la baza evoluției comportamentului motor uman, asigurând dezvoltarea unui complex de deprinderi motrice cu largi implicații funcționale (fig. 528).

În acest ansamblu, un rol crucial îi revine axului cerebro-spinal, cu sistemul său de conducere periferică senzitivo-motorie, atașat structurilor receptoare (kinestezice), pe de o parte, și efectoare (musculare), pe de altă parte. Perfecționarea funcțiilor motorii ale SNC apare, deci, ca o formă superioară a adaptabilității organismului la mediul înconjurător, strâns condiționată de dezvoltarea din ce în ce mai complexă pe scara

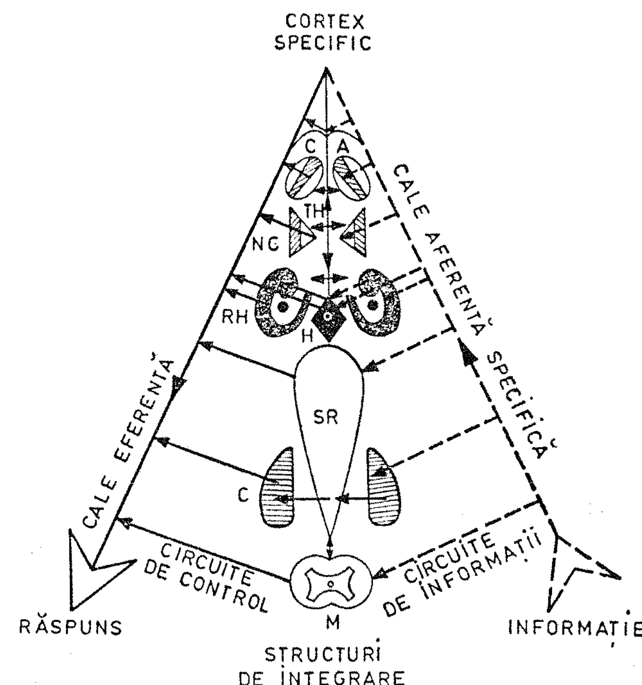


Fig. 528. Schema cibernetică de organizare structural-funcțională a axului cerebro-spinal. CA, cortex asociativ. TH, talamus. NC, nuclei cenușii. RH, rinencefal. H, hipotalamus. SR, substanță reticulată. C, cerebel. M, măduva spinării.

filogenetică a etajului său superior, scoarța cerebrală, în expresia cea mai evoluată cunoscută sub numele de „neocortex".

Informațiile privind necesitatea și desfășurarea diverselor activități motorii adaptate circumstanțelor de viață ale organismului sunt conduse pe căile sensibilității generale și integrate la diverse etaje ale axului cerebro-spinal, deciziile motorii aparținând unuia sau mai multor centri motori, cu origine medulară, bulbară sau protuberanțială, în strânsă dependență cu cei de la nivelul nucleilor cenușii bazali, cerebelului și cortexului cerebral.

În acest cadru, centrii motori medulari și ai trunchiului cerebral sunt implicați în acțiuni reflexe, stereotipe, semiautomate sau automate, unice sau ritmice, necesare pentru realizarea anumitor mișcări, în timp ce cortexul cerebral, nucleii cenușii centrali, alături de cerebel dirijează motilitatea în ansamblu, declanșând, oprind sau modulând mișcările îndreptate spre un anumit scop.

Declanşarea unor asemenea activităţi motorii complexe este realizată deopotrivă prin acte reflexe (inconştiente) şi voliţionale (conştiente), care au ca suport anatomic binecunoscutele arcuri reflexe şi, respectiv, diverşi centri motori de comandă voluntară conectaţi la căile de conducere ale mesajului efector.

Câteva date anatomo-fiziologice privind topografia şi implicaţiile unor astfel de structuri dispuse de-a lungul axului cerebro-spinal permit o privire analitică şi sintetică asupra funcţiilor motorii ale sistemului nervos central.

20.12.1. ZONE ŞI CENTRI MOTORI

20.12.1.1. Cortexul motor

Implicat atât în elaborarea şi controlul mişcărilor voluntare precise şi fine (motricitatea ideokinetică — telecinezie), cât şi a celor semivoluntare sau automate reflexe şi posturale (motricitatea holocinetică), cortexul motor şi-a extins teritoriul său de acţiune în procesul de perfecţionare a unor variate deprinderi motorii prin intermediul a patru tipuri de arii, şi anume: aria motricităţii voluntare, ariile motricităţii semivoluntare sau automate, ariile de coordonare cortico-cerebeloasă şi ariile psiho-motorii (fig. 529).

Aria motricităţii voluntare. Situată la nivelul frontalei ascendente, corespunzător ariei 4 Brodman, aceasta este cunoscută sub numele de cortex motor primar, aria somato-motorie, aria electromotorie, aria precentrală sau rolandică, fiind punctul de plecare al căilor piramidale cortico-nucleară şi cortico-medulară.

Stimulările suprafeţei sale şi studiul potenţialelor evocate în paralel cu observaţiile diverselor acte motorii corespunzătoare acestora au permis să se localizeze cu precizie diverşi centri motori ai unor grupe musculare implicate în anumite funcţii motorii. Importanţa teritoriului rezervat unei anumite funcţii motrice este proporţională nu atât cu mărimea grupelor musculare care participă la realizarea ei, ci mai cu seamă cu caracterul precis şi nuanţat al unei astfel de funcţii.

Astfel, la maimuţa păianjen, aria corticală care comandă mişcarea cozii este în particular foarte dezvoltată, în timp ce, la porc şi mistreţ, o reprezentare importantă este ataşată regiunilor botului, iar la iepuri şi rozătoare aria masticatoare are o întindere excepţională.

În acest sens, este justificată la om proiectarea mâinii aproape pe o treime din întreaga zonă senzitivo-motorie a scoarţei cerebrale. Astfel încât, aspectul clasic de *„homunculus"* al reprezentării motricităţii conştiente apare sub o formă asimetrică, cu mâna şi capul de proporţii exagerate aşezate în jos, la nivelul ariei 4 (fig. 530).

Teritoriul inferior, corespunzător de jos în sus muşchilor laringelui, limbii şi gâtului, cât şi cei ai feţei se proiectează în fasciculul cortico-nuclear sau geniculat, iar restul — în cel cortico-medular al sistemului piramidal.

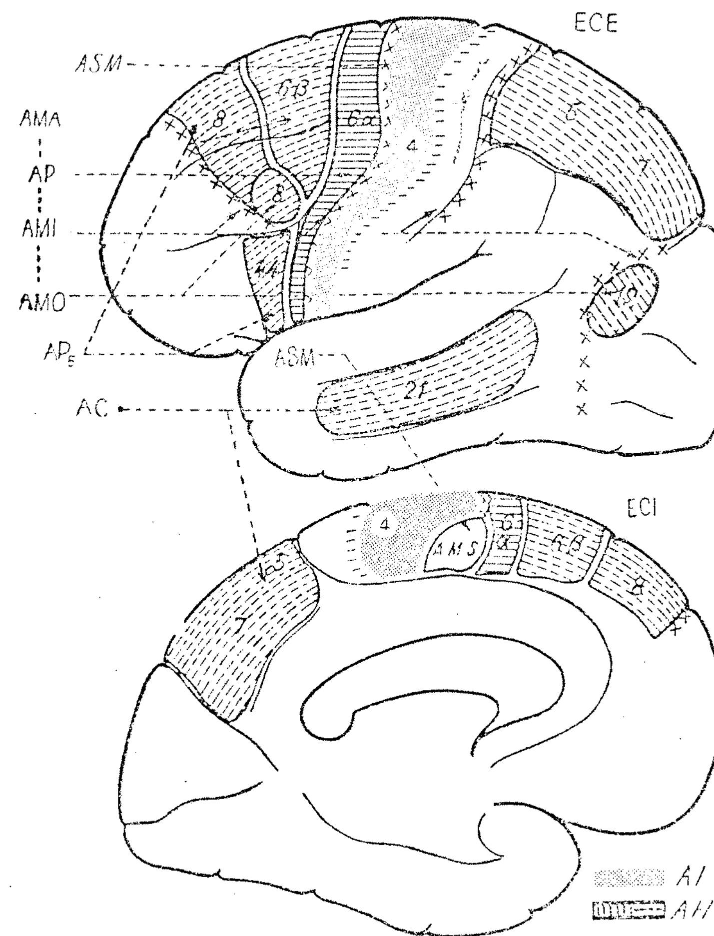


Fig. 529. Arii corticale motorii. ASM, aria somato-motorie (4). AMA, aria motricităţii automate. AP, aria parapiramidală (6). AMI, aria motorie inhibitoare (2 S, 4 S, 8 S, 9 S). AMO, aria motricităţii oculare (8, 19). AC, aria de coordonare cortico-cerebeloasă (5, 7, 8, 21). AP_S, aria psiho-motorie (6, 8, 44). AMS, aria motricităţii suplimentare. ECE—ECI, feţele externă şi internă ale emisferelor cerebrale. AI, aria motricităţii ideocinetice. AH, aria motricităţii holocinetice.

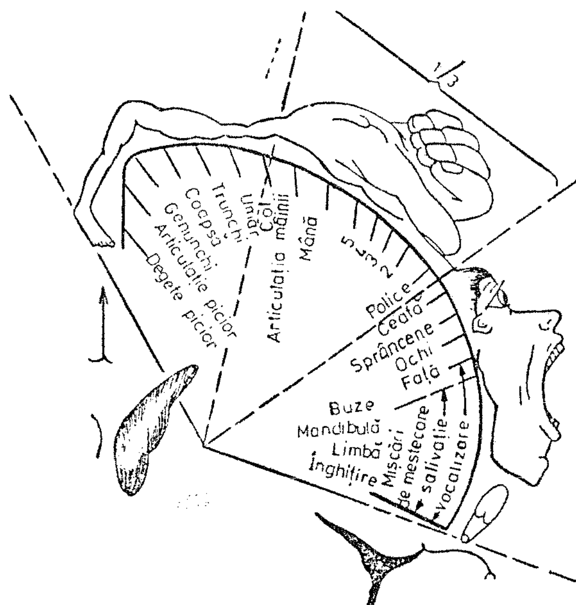


Fig. 530. Homunculus cortical: proiecția corticală somato-motorie și senzitivă (Penfield și Rasmussen, 1950).

De altfel, în majoritatea cazurilor, ariile de proiecție a unor segmente ale corpului se intrică cu ariile de proiecție a segmentelor învecinate, la nivelul fiecărei emisfere existând o predominanță a părții controlaterale a corpului și membrelor, cu excepția zonei cefalice, la care proiecția homolaterală este apreciabil de extinsă.

Un om privat de circumvoluțiunile frontale ascendente este definitiv și total paralizat, excluzând păstrarea unor acte motorii reflexe spinale în forma lor cea mai simplistă.

Ariile motricității semivoluntare sau automate. Cunoscută și sub denumirea de motricitate „holocinetică", în realizarea actelor motorii automate iau parte aria parapiramidală, aria motorie suplimentară, aria motorie inhibitoare sau supresoare, alături de ariile oculomotorii frontale și occipitale.

Aria parapiramidală. Este situată anterior ariei 4, ocupând 1/3 din restul frontalei ascendente și partea posterioară a zonelor F_1, F_2 și F_3 din aria a 6-a Brodman. Denumită și aria motorie secundară, aceasta este în conexiune cu nucleii bazali și formațiunea reticulată mezencefalică, asigurând armonizarea gestului voluntar precis în coordonarea cu mișcările de însoțire atașate așa-zisei „motricități holocinetice".

Aria motorie suplimentară. Pusă în evidență de Penfield și Woolsey în zona anterioară a lobului paracentral al frontalei ascendente, ea ar interveni fără îndoială în motricitatea holocinetică legată de mișcările asociate ale mușchilor trunchiului, ai centurii și rădăcinilor membrelor, prin intermediul ariei motorii primare. În același timp, aria suplimentară ar acționa în măsură egală prin mecanisme independente de cortexul motor primar, contribuind în special la activitatea motorie controlaterală.

Aria motorie inhibitoare. Denumită și aria supresoare, sau aria 4S, cu sediul înaintea ariei 4, ea este antrenată în conexiune cu nucleii bazali și, în special, cu formațiunea reticulată talamică în întreținerea unei inhibiții motorii, care moderează mișcările. Astfel de zone ar mai fi semnalate și la nivelul ariilor oculomotorii frontale (5S) și occipitale (19S), cât și al celor extrapiramidale parietale (2S).

Excluderea acestei arii determină o puternică hipertonie și o redoare a mișcărilor, ceea ce explică spasticitatea întâlnită în hemiplegia de tip central.

Ariile oculomotorii. Responsabile de mișcările conjugate ale capului și ochilor, acestea cuprind doi centri: *centrul oculomotor frontal*, localizat în aria 8 Brodman la piciorul lui F_2 care, prin acțiunea sa încrucișată, îndreaptă privirea și rotește capul la stânga sau dreapta; *centrul oculomotor occipital*, localizat în aria 19, cu rol esențial reflex.

Arii de coordonare cortico-cerebeloase. Sunt răspândite practic în majoritatea cortexului conținător al celulelor piramidale, reprezentând originea fasciculelor fronto-parieto-occipito-temporo-ponto-cerebeloase, din care cei mai importanți sunt fasciculul frontal și cel temporo-pontic. Implicate în coordonarea dinamică a activității motorii, acestea fac conexiune cu neocerebelul și, printr-un circuit dento-rubro-talamic, închid bucla cu cortexul motor.

Ariile psiho-motorii. Situate în regiunea prefrontală, ele ocupă aria 6 (sectorul 6B) și aria 8, intercalându-se cu zonele activității motorii automate.

Incluzând principalii centri ai elaborării mișcării, aceste arii sunt în același timp mediul fenomenelor de „praxie", legate de elaborarea unor anumite activități motorii, cum ar fi: „vorbirea", cu centrul motor localizat la piciorul frontalei ascendente și F_1 (a cărui paralizie determină „anartria"), sau „scrierea", cu centrul situat la piciorul lui F_2 în aria 6 (a cărui afectare poate duce la „agrafie").

În accepțiunea clasică, neuronii ariilor psiho-motorii 6 și 8 sunt considerați ca fiind la originea circuitelor plurineuronale, așa-zisele „extrapiramidale", cu proiecție subcorticală, având, în același timp, numeroase conexiuni corticale cu aria 4 somato-motorie.

20.12.1.2. Formațiuni motorii subcorticale

Dacă ariile motorii ale cortexului sunt implicate în declanșarea diverselor acte motorii, asigurând, în același timp, elaborarea, memorizarea și controlul înlănțuirii lor, menținerea, ajustarea, precizia, durata

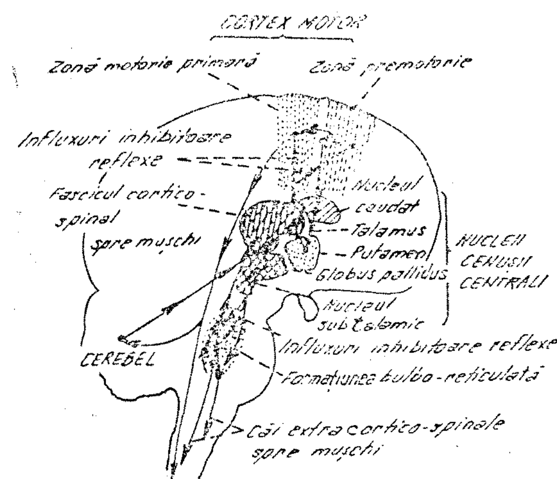


Fig. 531. Formaţiuni motorii subcorticale (Guyton, 1974).

şi amplitudinea acestora sunt sub controlul a numeroase structuri subcorticale, începând de la nucleii cenuşii centrali, trunchi cerebral, măduvă, şi terminând cu cerebelul, ca formaţiune bine distinctă în derivaţie la axul cerebro-spinal (fig. 531).

Unele date suplimentare privind interacţiunea unor astfel de formaţiuni în activitatea motorie integrativă a SNC sunt consemnate în cadrul prezentării separate a acestora la capitolele respective, expunerea de faţă rezumându-se doar la unele aspecte sintetice.

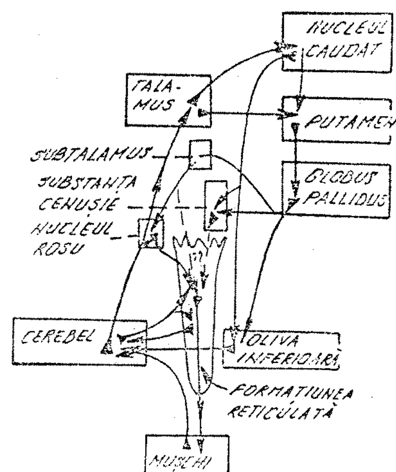


Fig. 532. Nucleii bazali şi motricitatea: conexiuni intercentrale.

Nucleii cenuşii centrali (nucleii bazali). Situaţia în profunzimea emisferelor cerebrale, aceştia sunt implicaţi în controlul majorităţii mişcărilor corporale inconştiente, stereotipice şi al celor complexe semivoluntare, ca mersul, cursa, schimbarea direcţiei etc., alături de cele care asigură dezvoltarea posturilor corporale necesare îndeplinirii unor funcţii specifice. Se pare că nucleii cenuşii centrali ar juca, de asemenea, un rol important în programarea şi elaborarea unei întregi game de activităţi motorii din cele mai diverse, astfel:

— *nucleul caudat* controlează mişcările de ansamblu ale corpului, care acompaniază mişcările voluntare;

— *putamenul* intervine în asociere cu nucleul caudat pentru controlul mişcărilor de ansamblu care întovărăşesc mişcările voluntare. Aceşti doi nuclei funcţionează în cooperare cu cortexul motor pentru controlul unor variate tipuri de mişcări (fig. 532);

— *globus pallidus* ar controla plasarea diverselor părţi ale corpului atunci când un subiect întreprinde o mişcare complexă;

— *nucleul subtalamic* şi zonele vecine ar controla mişcarea de marş şi chiar unele mişcări corporale ritmice de ansamblu.

Tulburările motricităţii întâlnite în afecţiunile nucleilor cenuşii centrali la om sunt de tip hiper- sau hipokinetic. Bolile hiperkinetice în care există mişcări excesive şi anormale sunt: coreea, atetoza şi balismul. În boala Parkinson întâlnim deopotrivă atât simptome hiper-, cât şi hipokinetice.

Trunchiul cerebral. Prin structurile sale bulbare, pontine şi mezencefalice (tuberculi cvadrigemeni, pedunculi cerebrali), trunchiul cerebral reprezintă o importantă staţie cu rol motor atât prin prezenţa nucleilor nervilor cranieni, a unor formaţiuni extrapiramidale sau a unor centri reflecşi, cât şi prin trecerea unor importante căi motorii sau conectarea la acestea, alături de reţeaua polineuronală a formaţiunii reticulate, astfel:

— implicat în activitatea motorie reflexă, trunchiul cerebral este sediul unor importante reflexe la nivel bulbar (deglutiţie), protuberanţial (corneean şi auditiv de clipire, auditivo-oculogir, masticator de sugere) şi

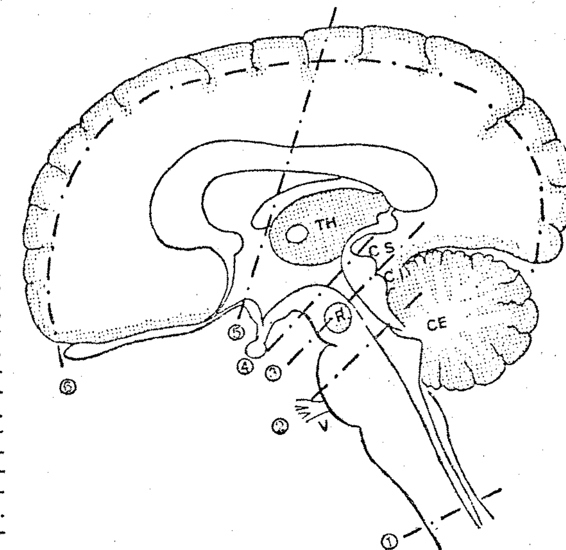


Fig. 533. Reprezentarea schematică a diverselor secţiuni ale nevraxului. CE, cerebel. CI, colicul inferior. CS, colicul superior. R, nucleul roşu. TH, talamus. V, rădăcina trigemenului. 1, animal spinal. 2, animal medio-pontic pretrigeminal. 3, animal decerebrat transrubric (Sherrington). 4, animal mezencefalic. 5, animal talamic. 6, animal decorticat (Morin, 1971).

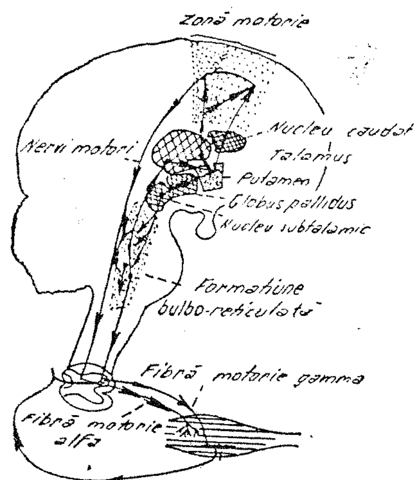


Fig. 534. Formațiunea reticulată și activitatea tonică posturală.

mezencefalic (oculo-cefalogire, pupilare, posturale de redresare și statokinetice);

— prin centrii tectali, trunchiul cerebral constituie un important sediu de integrare neuro-motorie, în strânsă legătură cu căile reflexe vizuale, prin tuberculii cvadrigemeni anteriori, și cele auditive, prin tuberculii cvadrigemeni posteriori;

— ca origine a căilor descendente vestibulare și reticulare, acesta intervine în reglarea reflexă posturală, facilitând reflexele medulare miotatice. Rolul lor în activitatea tonică posturală este evidențiat de secțiunile trunchiului cerebral efectuate experimental la diverse niveluri, cu obținerea unei așa-zise „rigidități" de decerebrare, care reprezintă o stare de hiperactivitate a reflexelor miotatice (fig. 533);

— prin intermediul rețelei polineuronale a formațiunii reticulate, de-a lungul teritoriului bulbo-mezencefalic, trunchiul cerebral intervine în reactivitatea tonică posturală prin componentele sale activatoare și inhibitoare legate, în același timp, de binecunoscuta stare de „veghe sau somn".

Considerată ca un veritabil nod al sistemelor encefalice de reglare tonică, formațiunea reticulată își exercită efectele prin intermediul motoneuronilor alfa și gamma, cuplați funcțional în cadrul unui sistem de retrocontrol. În acest sistem, se pare că majoritatea conexiunilor se stabilesc în principal cu motoneuronii gamma-statici, intricați în controlul activității posturale (fig. 534).

20.12.1.3. Măduva spinării

Prin formațiunile sale de conducere și activitate reflexă, măduva ocupă un loc aparte în cadrul activității motorii voluntare și reflexe, fiind sediul căii finale a sistemelor piramidale și extrapiramidale conectate la rețeaua motorie periferică a neuronilor alfa și gamma.

Modularea reflectivității tonice prin intermediul acestui cuplu alfa-gamma asigură o adaptare continuă a tonusului bazal, postural și de expresie, permițând declanșarea, menținerea și finalizarea diverselor acte motorii reflexe, cu punct de plecare medular sau supramedular, alături de cele voluntare, cu punct de plecare cortical (fig. 535).

În acest sens, acțiunile medulare experimentale (animal spinal) sau accidentale (fractură de coloană) sunt însoțite de pierderea definitivă a

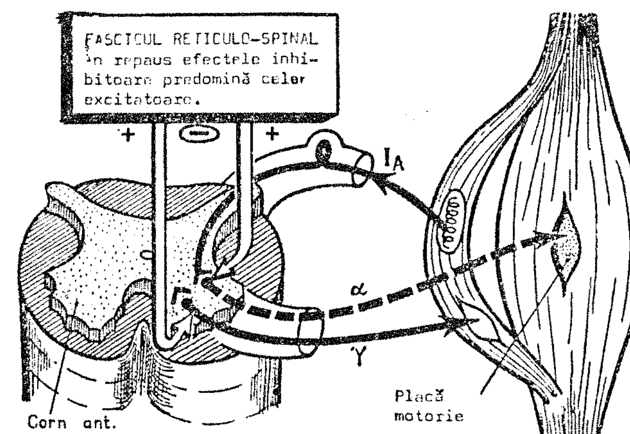


Fig. 535. Controlul reticulat al reflectivității tonice medulare prin motoneuronii cuplului alfa-gamma.

motricității voluntare, alături de o areflexie temporară, cunoscută sub numele de „șoc spinal"; ulterior are loc o trecere printr-o hiperexcitabilitate pe flexori, apoi pe extensori, cu predominanța unei spasticități și hiperreflectivități medulare.

Astfel, paralizia postsecțională medulară, cel puțin în parte, poate fi interpretată prin pierderea motricității gamma private de influențele facilitatoare supraspinale. Din contră, „rigiditatea" de decerebrare ar fi rezultatul unei „crampe fusale", datorită stimulării excesive cu punct de plecare supraspinal a motoneuronilor gamma prin neuronii trunchiului cerebral situați sub secțiune.

Existența motoneuronilor alfa tonici și fazici, atașați fibrelor musculare extrafusale, cât și a celor gamma statici și dinamici, atașați fibrelor intrafusale, prin influențele periferice medulare și supramedulare, atrag atenția asupra modului și a locului pe care îl ocupă etajul medular în activitatea motorie, de la simple acte reflexe sau semiautomate, până la câștigarea unor complicate deprinderi motrice, fie ele stereotipe, automate, fie ele conștiente, voluntare.

20.12.1.4. Cerebelul

Plasat în derivație cu axul cerebro-spinal, această formațiune participă la diverse activități motorii (de postură și echilibru, activitate tonică și de coordonare a mișcărilor), prin cele trei sisteme diferențiate filogenetic și anatomo-fiziologic: arhicerebelul, paleocerebelul și neocerebelul.

Arhicerebelul. Constituie creierul vestibular, fiind considerat ca centru al echilibrului gravitațional prin participarea sa la coordonarea re-

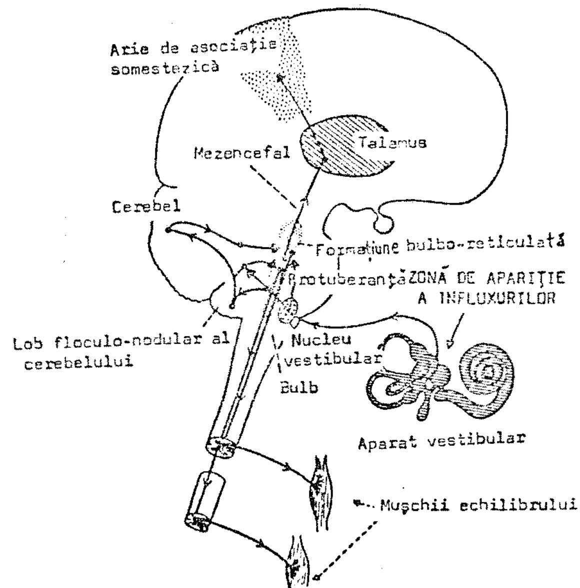


Fig. 536. Cerebelul și funcția motrică: controlul reflectivității labirintice și statokinetice de echilibrare.

flexelor de redresare labirintice și statokinetice. Astfel de implicații funcționale explică tulburările de statică și mersul ebrios în cazul unor leziuni cerebeloase (fig. 536).

Paleocerebelul. Este considerat un veritabil creier proprioceptiv, prin implicația sa în reglarea tonusului muscular, a contracției musculare de echilibru și de compensare oportună a stațiunii bipede sau a altor atitudini posturale.

Astfel de funcții motorii justifică convergența la nivelul său a căilor sensibilității proprioceptive inconștiente și a celor conștiente legate de os, articulații, tendoane și mușchi, alături de cele ale unui contingent din sensibilitatea superficială implicate în recunoașterea diverselor „poziții" și „posturi" (fig. 537).

Rolurile motorii ale paleocerebelului explică, astfel, cortegiul tulburărilor de tonus muscular, cu hipertonie, dispariția reflexelor de susținere și redresare, observate în leziunile cerebeloase și cunoscute sub numele de „ataxie cerebeloasă".

Neocerebelul. Considerat ca elementul cel mai evoluat în ierarhia cerebeloasă, neocerebelul constituie dispozitivul reglator și coordonator al mișcărilor, în general, și al celor de la nivelul extremităților, în particular, fiind responsabil de perfecta armonie a gesturilor și, indirect,

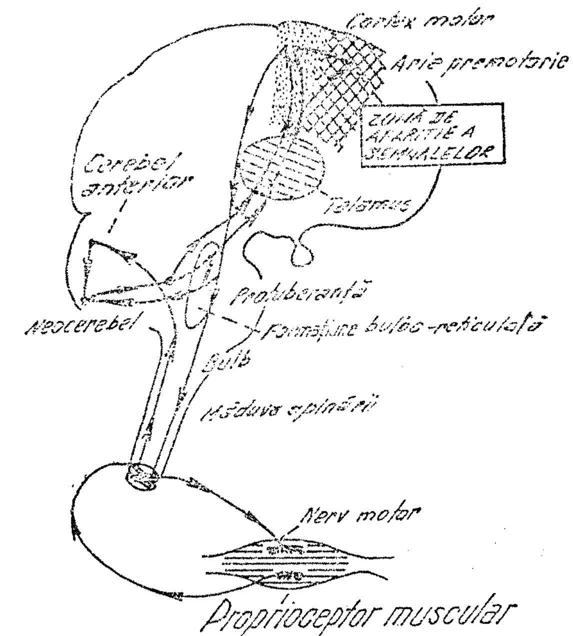


Fig. 537. Cerebelul și funcția motrică: controlul posturii și al mișcărilor voluntare.

a motricității voluntare. Astfel de implicații explică simptomatologia particulară a ataxiei cerebeloase, cu hipermetrie, tremurătură intențională, opusă celei din parkinsonism, care este atenuată prin mișcare.

Prin cele trei formațiuni amintite, cerebelul cooperează la realizarea unei activități motorii, și anume:

— *funcția de „amortizare"* a cerebelului: în vederea executării unei mișcări pentru atingerea unui anumit scop, cerebelul trimite semnale în *feed-back* cortexului motor și nucleilor cenușii centrali, pentru declanșarea frânei (amortizării) mișcării prin mușchii antagoniști. El poate, în acest caz, excita sau deprima activitatea motorie a cortexului și, astfel, poate adapta puterea, durata și amplitudinea mișcărilor musculare în funcție de actul care urmează să fie realizat.

Dispariția funcțiilor de amortizare a cerebelului determină apariția stării patologice de ataxie. Aceasta se definește ca o necoordonare a contracției diferiților mușchi. Ataxia poate apărea atât la picioare, perturbând poziția de stațiune verticală, cât și la mâini, afectând profund activitățile acestora (incapacitatea de a scrie, de a tăia unghiile, de a executa o mișcare precisă fără eroare etc.). Astfel de implicații explică

de ce distrugerea cerebelului nu împiedică atât mişcarea, cât desfăşurarea ei;

— *funcţia de previziune* a cerebelului, tradusă prin facultatea acestuia de a prevedea poziţia diferitelor părţi ale corpului în fiecare moment al mişcării;

— *funcţia de echilibrare* a cerebelului se asigură prin lobul floculonodular, care intervine în menţinerea poziţiei verticale a corpului împotriva atracţiei gravitaţionale, prin semnale primite de la aparatul vestibular, nucleii vestibulari şi zona bulbo-reticulată a trunchiului cerebral. În acelaşi timp, aceste informaţii sunt corelate permanent cu cele ale sensibilităţii proprioceptive inconştiente şi conştiente, cât şi cu cele ale sensibilităţii superficiale şi vizuale.

În realizarea acestor funcţii, cerebelul se comportă ca un mecanism de *feed-back* compensator pentru controlul activităţii motrice a cortexului şi a nucleilor cenuşii centrali. Actualmente, este admis că cerebelul ar juca un rol în provocarea mişcărilor rapide şi balistice (mişcări sacadate) şi că acestea, în opoziţie cu mişcările lente de târâre, nu relevă un retrocontrol.

Cât priveşte mecanismul de retrocontrol, cerebelul primeşte informaţii ale cortexului asupra mişcărilor musculare ce sunt prevăzute pentru executare şi, în acelaşi timp, informaţii proprioceptive directe ale corpului asupra mişcărilor deja îndeplinite. După compararea actelor prevăzute şi a celor îndeplinite, cerebelul intervine prin semnale colectoare pentru „alinierea" acţiunii executate la actul prevăzut sau dorit.

Intervenţia cerebelului în activitatea motorie, prin modalităţile semnalate, are la bază faptul dispunerii sale în derivaţie cu axul cerebro-spinal, astfel încât descărcările cerebeloase nu ajung la nivelul căii finale motorii medulare decât prin structuri intermediare pe care le modulează (formaţiunea reticulată, cortexul cerebral etc.), spre deosebire de cortexul motor, în special cel primar, care trimite mesajele sale motorii direct la măduvă prin căi specializate ale sistemelor piramidal şi extrapiramidal (fig. 538).

20.12.2. CĂILE MOTORII DE CONDUCERE

Consideraţiile prezentate privind existenţa unui câmp întins de zone corticale implicate în elaborarea şi desfăşurarea diverselor tipuri de activitate motorie, în afara cortexului motor primar unanim acceptat, nu mai permit o suprapunere a fasciculelor anatomice şi a funcţiilor motorii după schema clasică simplistă a celor două căi: piramidală (cu doi neuroni pentru motricitatea voluntară) şi extrapiramidală (multineuronală ataşată motricităţii semivoluntare automate).

Actualmente sunt acceptate două clasificări, una pe bază neurofiziologică, privind conducerea motricităţilor ideokinetice, holokinetice, semivoluntare şi automate, ale căror mesaje sunt dirijate prin fascicule diferite, şi alta, anatomică, clasică, ţinând cont de cele două căi şi tipurile de fibre care le conţin, urmată şi în tratarea de faţă.

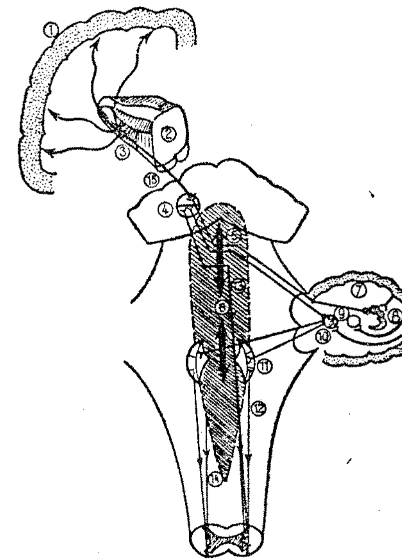


Fig. 538. Conectarea în derivaţie a cerebelului la axul cerebro-spinal. Circuitul cerebelo-cortical: n. dinţat (8); n. roşu parvocelular (4); n. ventro-lateral talamic (2); cortexul senzitivo-motor (1). Circuitul cerebelo-spinal: n. fastigial (10); n. interpositus (9); n. roşu magnocelular (4); calea rubro-spinală (13); n. vestibular (11); calea vestibulo-spinală (12); formaţiunea reticulată (6) (Lhermitte, 1973).

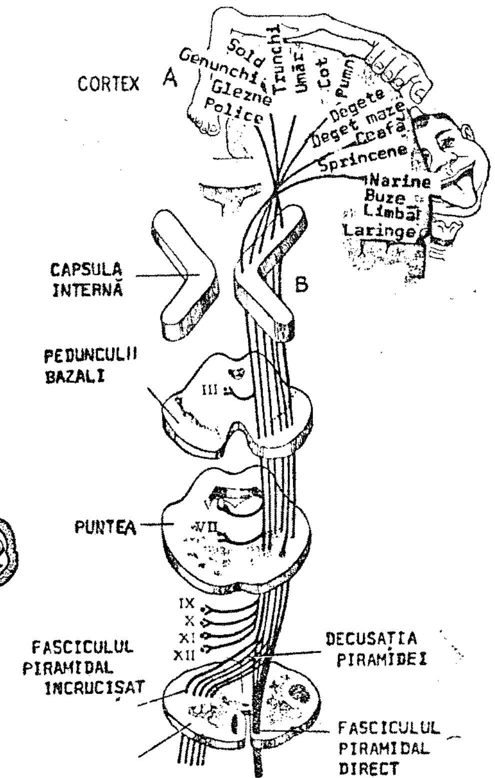


Fig. 539. Căi motorii centrale: fasciculul piramidal cortico-nuclear (III, VII, IX, X, XI, XII); fasciculul cortico-spinal. Proiecţia corticală (A), traiect (B).

Calea piramidală. Ca asamblare bineuronală (corticală şi medulară), formând un veritabil sistem de conducere rapidă, această cale ia naştere în ariile cortexului motor descrise deja (aria 4, aria suplimentară, aria parapiramidală), precum şi în celulele piramidale răspândite în cea mai mare parte a cortexului şi, în particular, în cel al regiunilor frontale (aria premotorie) şi parietale (aria motorie postcentrală).

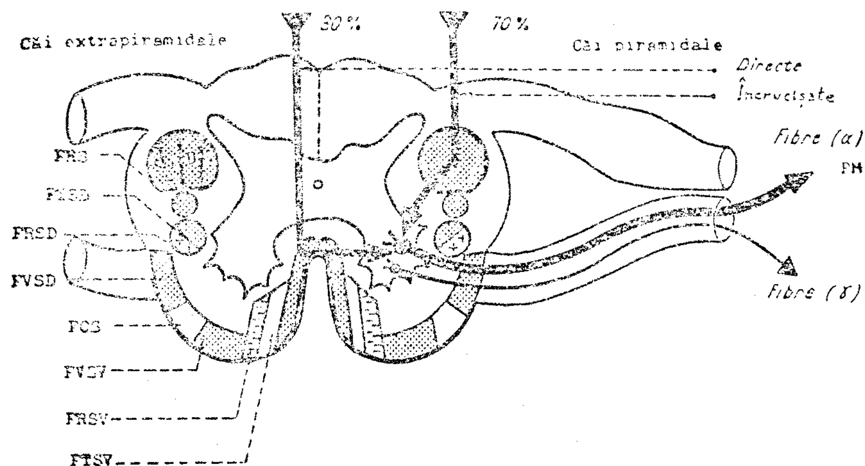


Fig. 540. Relee medulare ale căilor motorii centrale. FRS, fasciculul reticulo-spinal. FTSD, FTSV, fasciculele tecto-spinale dorsal şi ventral. FRSD, FRSV, fasciculele reticulo-spinale dorsal şi ventral. FVSD, FVSV, fasciculele vestibulo-spinale dorsal şi ventral. FOS, fasciculul olivo-spinal. PM, calea motorie periferică.

Cele două fascicule constituente (cortico-nuclear şi cortico-medular) urmează un traiect cu particularităţile topografice binecunoscute din anatomie, încât, în final, cvasitotalitatea căii cortico-spinale, ca şi cea nucleară fac sinapsă cu motoneuronii controlaterali originii sale corticale (fig. 539).

În ultimul timp, se precizează că majoritatea fibrelor piramidale sunt conectate la motoneuronii medulari (alfa şi gamma) prin intermediul unor neuroni intercalari, influenţând mai mult musculatura flexoare proximală a membrelor, în timp ce contingentul terminat direct ar fi implicat în mişcările fine şi precise ale degetelor şi ale celor executate prin intermediul nervilor cranieni (fig. 540).

Astfel constituită, calea piramidală conduce deopotrivă mesajele motricităţii ideokinetice (voluntare) şi holokinetice (automate), a căror asociere este indispensabilă pentru elaborarea şi executarea oricărui gest sau act motor volitiv.

În acest sens, apar unele diferenţe fundamentale între semnele de deficit neurologic observate în cazul afectării diverselor niveluri ale acestor căi.

— În cazul atingerii unor zone de la nivelul emisferelor cerebrale, paralizia motorie va rămâne în întregime controlaterală, atât pentru fasciculul cortico-nuclear, cât şi pentru cel medular.

— Dacă, din contră, atingerea va fi la nivelul trunchiului cerebral, prin cauze predominant vasculare şi unilaterale, interceptarea motorie va interesa totalitatea căii piramidale dedesubtul leziunii, fiind în acelaşi timp controlaterală.

— Distrugerea piramidei bulbare produce o paralizie a musculaturii inervate de motoneuronii mielomerelor situate dedesubtul leziunii, paralizia în acest caz este totală în ce priveşte comanda mişcărilor spontane şi voluntare, cu conservarea reflectivităţii medulare.

— Sub piramide, leziunile motorii determină deficite homolaterale datorită predominanţei fasciculului piramidal încrucişat. Investigaţiile electro-fiziologice, corelate cu observaţiile clinice şi cele de explorare funcţională neuro-motorie au confirmat din ce în ce mai mult complexitatea interacţiunilor multineuronale care intervin în conducerea şi modularea mesajelor neuro-efectoare, cu existenţa a multiple colaterale emise de-a lungul traiectului prin măduvă a căii piramidale. Aceasta ar explica multitudinea posibilităţilor de modulare a mesajului motor cortical atât pe traiectul neuronului central cortical, cât şi al celui medular periferic, cu deosebit răsunet în desfăşurarea celor mai variate funcţii motorii (reglarea tonusului muscular, menţinerea echilibrului, asigurarea diverselor praxii etc.).

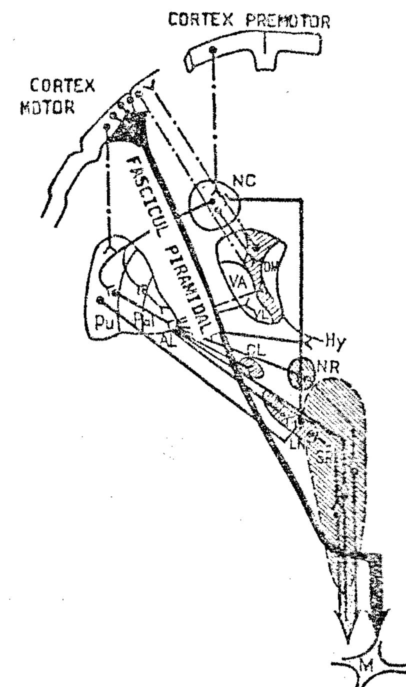


Fig. 541. Schema sistemului extrapiramidal. -.-.-., circuitul cortico-strio-pallido-talamo-cortical. —, circuitul pallido-subolivo-talamo-reticulat. Pu, putamen. Pal, pallidum. NC, nucleul caudat. VA, VL, nucleii ventrali anterior şi lateral ai talamusului. CL, corpul Luys. NR, nucleul roşu. LN, locus niger. SR, substanţa reticulată. Hy, hipotalamus. DM, nucleul dorso-median. M, motoneuron. AL, ansa lenticulară.

Calea extrapiramidală. Considerate ca o derivaţie de conducere secundară a mesajelor tonice posturale, a mişcărilor automate şi asociate, alături de cele coordonatoare ale mişcărilor semivoluntare sau voluntare, căile extrapiramidale formează un ansamblu de circuite extrapiramidale (fig. 541).

Centrii motori extrapiramidali. *Centrii corticali* ocupă un vast teritoriu de origine al celulelor piramidale, fiind situaţi în special în cortexul prefrontal (ariile 6 şi 8), la nivelul frontalei (aria supresoare 4S), în cortexul parietal (ariile 1, 2, 3 şi 5), în cortexul temporal (aria 21), cât şi în cortexul occipital (aria 19).

Centrii tectali sunt situaţi la nivelul tuberculilor cvadrigemeni care, în conexiune cu corpii geniculaţi, reprezintă originea arcurilor reflexe

vizuale și auditive implicate, după cum se știe, în diverse acte motorii prin căile tecto-spinale.

Centrii optostriați sunt situați la nivelul corpilor striați, exercitând prin intermediul neostriatului (nucleul caudal și putamen) o acțiune în special inhibitoare, în timp ce paleostriatul (globus pallidus), ca nucleu efector, trimite proiecții în special spre cortexul frontal, talamus și nucleii suboptostriați.

Nucleii suboptostriați sunt reprezentați prin diverse structuri subcorticale (zona incertă, corpul Luis, locus niger, nucleii rafeului), fiind implicați în elaborarea mișcărilor de însoțire auxiliare, cum ar fi: balansarea brațelor în timpul mersului etc.

Nucleii trunchiului cerebral (nucleul roșu, oliva, complexul vestibular și substanța reticulată) joacă un rol deosebit de important în reglarea tonusului muscular, în special prin structurile paleo-rubrice, vestibulare și reticulate, prin intermediul fasciculelor rubro-spinal, vestibulo-spinal și reticulo-spinal.

Cerebelul. Atașarea sa la sistemul extrapiramidal îl face ca un veritabil dispozitiv de coordonare statică și dinamică a activității motorii, prin colaborarea sa cu structurile motorii corticale și cu nucleii cenușii centrali, asigurând execuția armonioasă și continuă a diverselor mișcări voluntare sau automate.

Circuite extrapiramidale. Complexitatea conexiunilor și centrilor care iau parte la realizarea lor nu permite o tratare exhaustivă, dar dintre acestea pot fi reținute doar unele, în forma unor circuite organizate sau căi ale motricității automate.

— Ca *circuite organizate,* pot fi reținute: bucla „cortex—nuclei bazali—cortex“, care, prin intermediul ariilor supresoare corticale (4S), moderează tonusul și intensitatea mișcării, cât și bucla „cortex—cerebel—cortex“, plasată în derivație pe marile căi motorii corticale și care deține locul unui sistem de coordonare dinamică atât a mișcărilor voluntare corticale, cât și a diverselor acte motorii subcorticale. Alături de acestea, un rol important îl dețin: bucla „cortex—formațiune reticulată—cortex“, care, prin intermediul cortexului parapiramidal, intervine fie în sens inhibitor, fie activator pentru elaborarea diverselor acte motorii, bucla „nucleii trunchiului cerebral—cerebel—nucleii trunchiului cerebral“, care, prin intermediul olivei și nucleilor vestibulari, reglează coordonarea statică și în particular stațiunea bipedă, în strânsă concordanță cu cea a tonusului muscular. În acest sens, circuitul este în strânsă relație cu aferențele optice și cele ale sensibilității profunde inconștiente (fig. 542).

— *Căile motricității automate:* alături de buclele de control și de coordonare amintite, căile motorii extrapiramidale, cu origine în ariile prefrontale 6 și 8, aria temporală 21 și nucleii bazali, conduc mesajele motricității automate atât moștenite (mers, masticație), cât și dobândite (scris, bătut la mașină, cântat la pian etc.).

În ultimă instanță, astfel de circuite neuroconectoare intervin asupra celor doi neuroni piramidali (central și periferic) intensificând sau

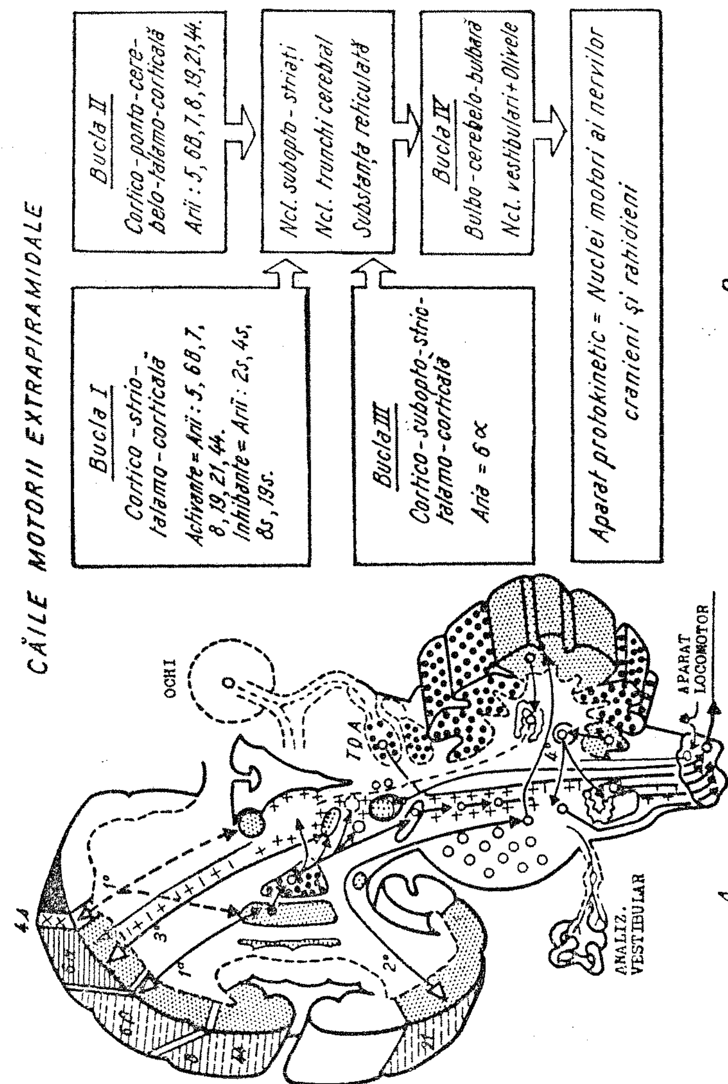


Fig. 542. Căile motorii extrapiramidale. *A:* Centrii. TQA, tubercul cvadrigemen anterior. *B:* Circuite organizate.

moderându-le activitatea proprie, în sensul unei adaptări continue la nevoile motrice de circumstanţă.

Căile oculomotorii. Între diversele circuite motorii piramidale şi extrapiramidale, căile oculomotorii prezintă o deosebită importanţă atât prin autonomia lor funcţională, cât şi prin originea lor dublă, somatică şi vegetativă, strâns legată de motricitatea voluntară sau reflexă. O astfel de autonomie în ansamblul complex al funcţiilor motorii cerebrale devine necesară prin imperativele de coordonare şi, mai cu seamă, prin

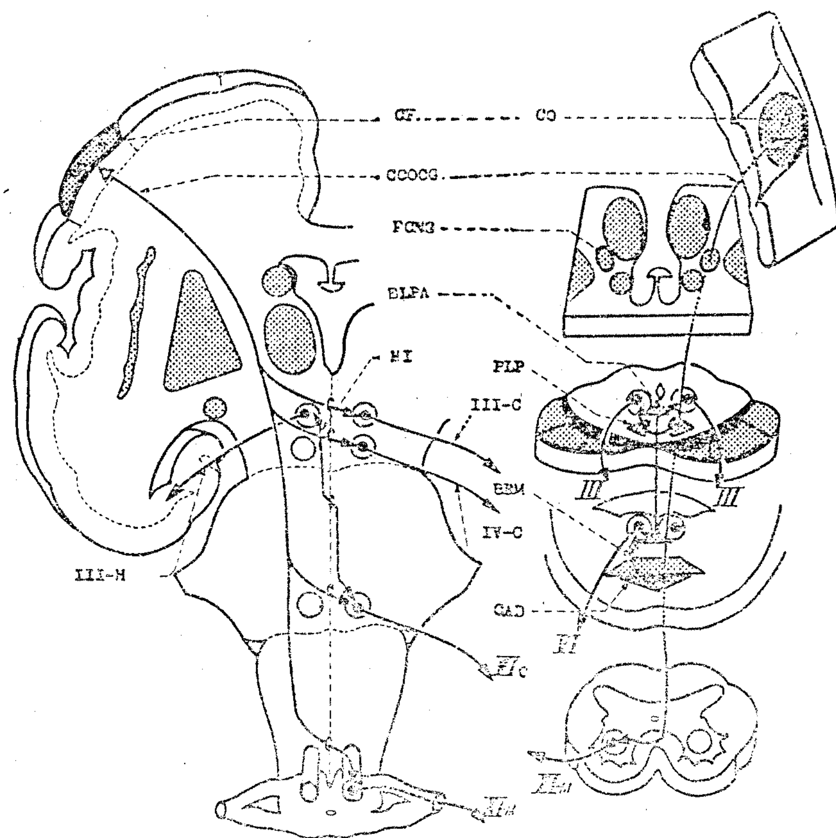


Fig. 543. Centrii şi căile motricităţii somatice oculo-cefalogire. CF, centrul frontal. CO, centrul occipital. CCOCG, căile cortico-oculo-cefalogire. FCNG, fasciculul cortico-nuclear geniculat. BLPA, bandeleta longitudinală posterioară de asociaţie. NI, neuron intercalar. PLP, piciorul lemniscului profund. BRM, bandeleta Reil mediană. CAD, calea aberantă Déjerine. III-C, IV-C, VI-c, III-H, XI-M, nucleii nervilor cranieni.

imperativele de sinergie impuse de mişcările globilor oculari, reglarea musculaturii netede a ochiului şi asocierea cu mişcările capului, de unde şi numele de căi „oculo-cefalogire" care a fost dat acestui ansamblu.

În acest caz, pentru o mai bună delimitare a sistemului, se impune separarea „*căilor motricităţii somatice oculo-cefalogire*" legate de mişcările conjugate ale capului şi ochilor, prin comanda muşchilor extrinseci

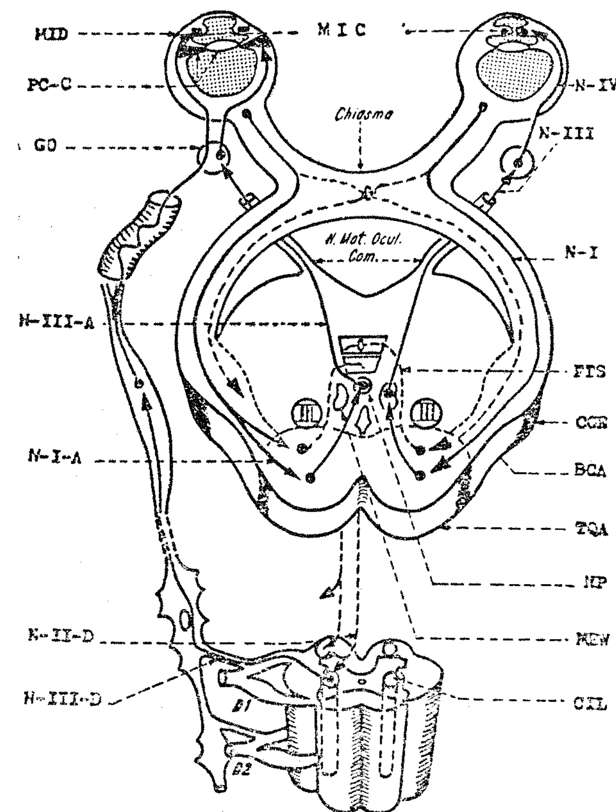


Fig. 544. Căile motricităţii oculare intrinseci. MID, muşchii iridodilatatori. MIC, muşchii iridoconstrictori. PC—C, procese ciliare — cristalin. GO, ganglion oftalmic. N-III-A, n. ganglionar. N-I-A, n. pupilar. N-II-D, n. tecto-spinal. N-III-D, n. spino-simpatic. N-IV, n. ganglio-muscular. N-III, nucleu ganglionar. N-I, n. pupilar. FTS, fasciculul tecto-spinal. CGE, corpii geniculaţi externi. BCA, braţul conjunctival anterior. TQA, tuberculul cvadrigemen anterior. NP, nucleul Perlia. MEW, nucleul miozei Edinger-Westfal. CIL, coloana intermedio-laterală Clarke.

oculari și rotatori ai capului, de *„căile motricității vegetative“*, legate de acomodare și reactivitate pupilară, prin musculatura intrinsecă oculară involuntară și sinergică cu calea senzorială optică.

Căile oculo-cefalogire. Primul neuron al acestor căi își are originea corticală, pe de o parte, la nivelul zonei psiho-motorii (aria 8 din F_2), care asigură funcția oculomotorie voluntară, și, pe de alta, în aria 19 occipito-parietală, care asigură oculogiria semivoluntară sau reflexă în strânsă relație cu centrii vizuali (fig. 543).

Mesajele efectoare sunt dirijate, prin intermediul nervilor oculomotori și spinali, de partea opusă, încât, în hemiplegiile corticale corespunzătoare, subiecții își „privesc“ leziunea.

Căile motricității intrinseci. Participând împreună cu fibrele pupilare retiniene la alcătuirea unor circuite în totalitate reflexe cu centrii situați în tuberculii cvadrigemeni anteriori, aceste căi asigură realizarea acomodării la distanță și la lumină, cu micșorarea (mioză) sau mărirea (midriază) diametrului pupilar (fig. 544).

Unele date topografice și funcționale privind implicațiile căilor oculomotorii sunt prezentate în cadrul analizatorului vizual și mecanismelor posturale statice și statokinetice, aspectele consemnate restrângându-se doar la cadrul problemei din capitol.

Lezarea unor relee de-a lungul acestor căi multineuronale explică o serie de simptome semnalate în patologia neurologică, cum ar fi anularea acomodării însoțită de midriază, în cazul paraliziei nervului III, mioza care însoțește lezarea simpaticului cervical sau dispariția reflexului fotomotor, în cazul leziunilor sifilitice ale tectumului mezencefalic, cu păstrarea acomodării la distanță (semnul Argyll-Robertson).

Prezentarea în forma de mai sus a unor aspecte structurale funcționale privind centrii și căile de conducere motorie permite o mai bună înțelegere a importanței deosebite pe care axul cerebro-spinal îl deține în elaborarea și dirijarea diverselor acte motorii conștiente sau spontane care stau la baza unor funcții speciale (deprinderi motorii, limbaj, scris etc.), legate îndeosebi de etajul său cel mai dezvoltat, scoarța cerebrală.

20.12.3. MECANISME MOTORII CORTICALE

Deprinderi motorii. După unii autori, însușirea și dezvoltarea unor deprinderi motrice ar trece prin patru faze:

— în prima fază, scoarța se găsește într-o stare de excitabilitate care interesează centrii tuturor grupelor musculare, nu numai ai celor care urmează să intre în acțiune, ceea ce explică necoordonarea mișcărilor începătorului;

— în următoarea fază, ca urmare a conflictului dintre procesele de excitație și de inhibiție, se produce așa-numitul proces de diferențiere, în care predomină unul din cele două. În această perioadă, organismul caută să transforme sistemul său multisegmentar într-unul dirijat (prin blocarea unor segmente), ceea ce duce la o executare rigidă și stângace;

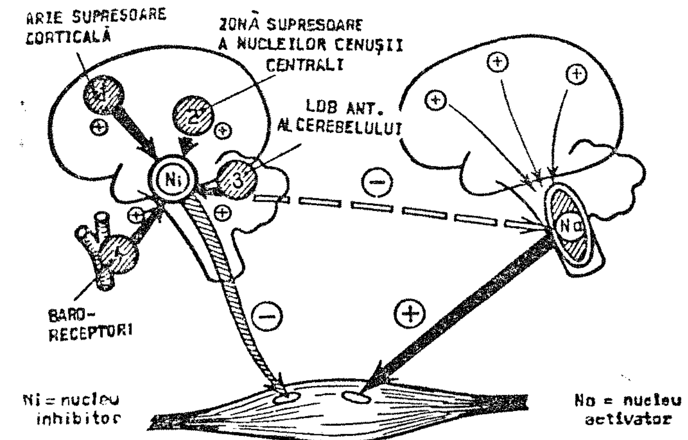


Fig. 545. Controlul excito-inhibitor tonigen al motricității (Wright, 1973 și Ganong, 1977). Structurile nervoase implicate sunt notate cu 1, 2, 3 și 4.

— în faza a treia, zisă fază de concentrare, au loc o delimitare și o sistematizare a proceselor excito-inhibitoare corticale prin repetarea mișcărilor care modelează mai bine arcurile reflexe, dispărând astfel mișcările inutile, iar mișcarea principală devine ușoară, rapidă și precisă, consolidându-se o structură și un ritm specific mișcării (fig. 545);

— în ultima fază are loc o perfecționare a controlului prin analizatorul kinestezic și alți analizatori (vestibular, vizual, tactil etc.), ajungându-se la o stăpânire deplină a deprinderilor motrice însușite.

Fixarea unor detalii ale mișcării duce la apariția stereotipului dinamic în scoarța cerebrală, cu formarea unor relații funcționale ce iau un caracter de automatism, imprimând o anumită „amprentă“ de mișcare proprie fiecărui individ care, în ultimă instanță, caracterizează gestica motorie umană, expresie a evoluției lui filogenetice și ontogenetice.

Acte motorii voluntare. Realizarea unor acte motorii voluntare, de la cele mai simple la cele mai complexe, impune o coordonare a mișcărilor inițiate în acest scop, privind succesiunea, distribuția și extinderea lor temporo-spațială, cât și a gradului de adaptare a forței musculare în contextul cerut.

Coordonarea în acest sens, prin intermediul cortexului cerebral, a unor astfel de acte motorii asigură atât declanșarea și susținerea, cât și încetarea mișcărilor voluntare, care, în realizarea lor, parcurg următoarele etape:

— conceperea corticală a mișcării;

— informarea senzitivo-senzorială a scoarţei privind plasarea spaţială a mişcării, a timpului şi secvenţelor acestuia, cât şi a efortului necesar executării ei;

— transmiterea mesajului efector prin căile motorii centrale şi periferice spre dispozitivul activ neuro-muscular;

— mobilizarea dispozitivului pasiv osteo-articular şi transmiterea concomitentă, în principal spre cerebel, a informaţiilor proprioceptive mio-artrokinetice;

— intervenţia sistemului de control motor, în care cerebelul intervine cu o cotă principală, alături de formaţiunea reticulată, pentru modularea activităţii motoneuronilor alfa şi gamma.

Dirijată spre un scop precis, o astfel de coordonare este asigurată printr-un mecanism reflex, în parte înnăscut şi în parte perfecţionat în evoluţia celor mai diverse deprinderi motrice, până la căpătarea unui caracter de automatism sau „stereotip dinamic".

Mişcările voluntare sunt diferite în acest sens de cele reflexe de origine medulară, prin aceea că sunt determinate nu numai de stimuli imprevizibili instantanei, dar şi prin memorizarea unei experienţe trecute.

Impulsurile nervoase care guvernează mişcările voluntare au originea în neuronii unor anumite zone ale cortexului şi sunt dirijate spre etajul medular prin fasciculul piramidal, în majoritate cu fibre încrucişate, astfel încât cortexul stâng controlează mişcările muşchilor de partea dreaptă şi vice-versa.

Muşchii feţei, în acelaşi timp, primesc fibre din ambele jumătăţi ale cortexului.

În ultimul timp se acceptă că funcţiile motorii au o distribuţie difuză în scoarţă, încât impulsul motor necesar pentru realizarea unei mişcări apare într-o zonă corticală întinsă. Dimensiunea ariei corticale care guvernează un grup de muşchi este determinată nu prin volumul acestui ansamblu, ci, mai cu seamă, prin complexitatea acestei funcţii, încât un număr mare de neuroni va fi indispensabil mişcărilor, acestea fiind coordonate. Stimularea electrică a zonei motorii a cortexului cerebral provoacă totdeauna mişcări şi nu contracţii de muşchi izolaţi, aceasta conducând la ideea unui „cortex care gândeşte în termeni de mişcare şi nu de muşchi". Acest fapt sugerează multiplele interconexiuni ce se stabilesc între neuronii motori, atât în zona motorie, cât şi cu alte arii corticale motorii complementare. De asemenea, există multe interconexiuni şi cu ariile corticale sensibile, prin care mişcările sunt ajustate după informaţiile provenite de pe suprafeţe, muşchi şi articulaţii. Numeroase structuri subcorticale (nucleii cenuşii centrali, cerebelul) ar juca, de asemenea, un rol foarte important în reglarea diverselor acte motorii, declanşarea acestora revenindu-i scoarţei, iar menţinerea şi adaptarea ei fiind sub controlul etajelor inferioare ale axului cerebro-spinal (porţiunea inferioară a trunchiului cerebral şi măduvă).

La ora actuală, deocamdată, este imposibil de a recunoaşte oricărui centru nervos motor luat în parte o funcţie specifică responsabilă de realizarea unui anumit tip de mişcare.

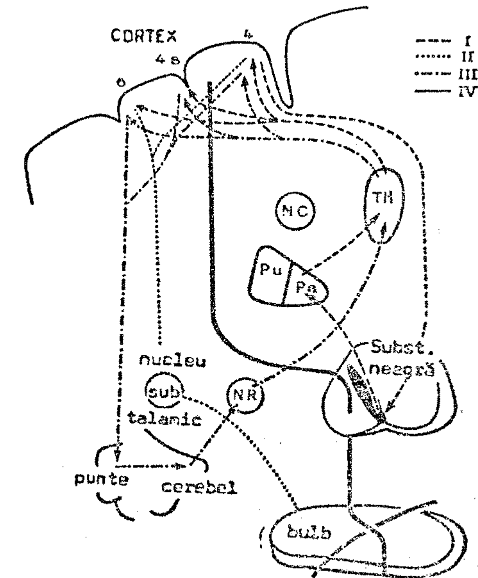


Fig. 546. Circuitele modulatoare cortico-subcorticale ale funcţiilor motorii. 6, 4S, 4, arii motorii corticale. NC, nucleul caudat. Pu, putamen. Pa, palidum. TH, talamus. NR, nucleul roşu. IV, fascicul piramidal. I, II, III, căile cortico-striate.

În acest sens, diverşi centri motori sunt legaţi între ei prin multiple circuite sub forma unor adevărate „bucle" de control retroactiv, încât funcţia lor apare, astfel, ca rezultatul unui echilibru dinamic (fig. 546).

Aceasta explică, în plus, de ce leziuni cu o topografie diferită ar putea perturba în puncte diferite un acelaşi ansamblu funcţional sinergic şi să producă, în consecinţă, un acelaşi tip de perturbare motorie, complicând şi făcând dificilă diagnosticarea lor.

Funcţia corticală „praxică". Elaborarea în prealabil a unei schiţe corespunzătoare oricărui act motor îndreptat spre un anumit scop este asigurată printr-o serie de procese complexe cortico-subcorticale, în care un rol aparte îi revine etajului cortical implicat direct în funcţia definită sub numele de „praxie".

În cazul unor astfel de acte motorii specializate cu caracter praxic, cum ar fi scrisul sau vorbirea, se acceptă existenţa unei zone a lobului frontal stâng care ar controla elaborarea lor prin intermediul cortexului motor de ambele părţi. Fibrele care leagă cortexul motor stâng ar fi scurte, cele care leagă cortexul motor drept ar traversa corpul calos, încât apraxia motrice s-ar observa după leziuni prefrontale, corticale sau subcorticale şi ale corpului calos.

Expresia limbajului necesită punerea în joc a numeroşi muşchi specializaţi, ca cei ai limbii, laringelui şi mâinii. Ariile cortico-motorii ale creierului, fasciculele descendente, motoneuronii trebuie să fie intacţi şi de funcţionalitate normală, încât acţiunea lor să fie controlată într-un mod corespunzător de cerebel, aferenţele musculare, labirintice şi altele.

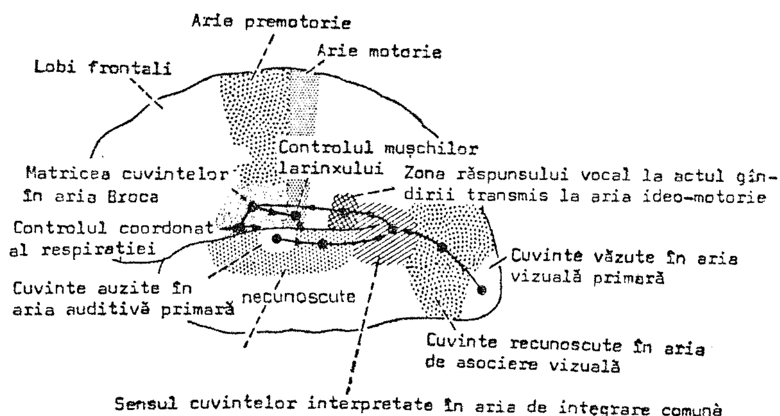


Fig. 547. Centrii corticali de integrare motorie a diverselor funcții „praxice" (scrisul, vorbirea etc.).

Se presupune existența unui centru motor de limbaj pentru vorbire și pentru scriere în lobul prefrontal stâng, în vecinătatea centrilor superiori implicați în mișcările voluntare. Până în prezent nu s-au putut defini și localiza cu precizie centrii limbajului și nici asuma funcții relativ autonome.

Aceste funcții trebuie să fie considerate ca un tot, deopotrivă sub aspectul recepției și expresiei pentru limbajul vorbit și scris.

Centrul vorbirii Broca reprezintă o arie de integrare comună, care controlează tipurile de funcții musculare responsabile de formarea diferitelor sunete de către laringe și gură. Comenzile succesive date de aria Broca difuzează și în regiunile vecine ale cortexului secundar motor, care controlează respirația. În momentul când se produc mișcările laringelui și ale gurii, mușchii respirației se contractă, pentru a regla cantitatea de aer necesară formării sunetelor. Astfel, gândurile sunt formulate în cuvinte (fig. 547).

Lobul temporal, partea posterioară a lobului parietal, inclusiv pliul curb și insula reprezintă, probabil, arii receptoare principale pentru limbaj. Acestea se prelungesc înainte cu o parte a lobului prefrontal, considerat ca origine posibilă a căilor aferente corespunzătoare. Ansamblul acestor zone este legat de activitățile intelectuale superioare.

Leziunile căilor aferente (auditive, vizuale sau proprioceptive) spre ariile cortico-motorii sau ale substanței cenușii cerebrale antrenează o serie de tulburări caracteristice limbajului:

a) cecitatea verbală (incapacitatea de a înțelege cuvintele scrise) ar fi produsă de o leziune interesând centrul vizual al limbajului;

b) anartria (incapacitatea de a articula) sau agrafia (incapacitatea de a scrie) sunt date de leziuni ale căilor care se îndreaptă spre zonele cortico-motorii;

c) disartria este o tulburare a limbajului provenită din leziuni ale ariilor cortico-motorii, ale fasciculului piramidal, ale nucleilor cranieni, ale nervilor cranieni sau ale mușchilor respectivi. Această tulburare de limbaj poate proveni și în cursul rigidității prin tulburări de tonus sau prin pierderea controlului cerebelos asupra activității posturale și voluntare.

Alterarea unor conexiuni intercentrale și periferice prin lezarea unor regiuni corticale poate determina o serie întreagă de perturbări ale actelor motorii voluntare sau praxice, cunoscute sub numele de „ataxii" și, respectiv, „apraxii".

În cazul ataxiei kinetice, mișcările devin inadecvate scopului propus, printr-o tulburare a coordonărilor, iar în cea posturală tulburările sunt legate de menținerea și reglarea contracției musculare susținute voluntar sau reflex.

În cazul ataxiei motorii, deși există ideea generală a actului motor ce trebuie îndeplinit, acesta nu se poate exterioriza practic prin mișcările corespunzătoare. Dintre acestea amintim apraxia ideomotorie, constructivă, alături de altele speciale sau parțiale, cum ar fi anartria, agrafia etc.

Alte mecanisme motorii corticale implicate în realizarea unor funcții importante, ca cea a echilibrului sau a activității tonice musculare de postură și locomoție, orientare și fonație, sunt prezentate în cadrul tratării celorlalte capitole.

20.13. FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Sistemul nervos vegetativ cuprinde totalitatea formațiunilor simpatico-parasimpatice centrale și periferice implicate în reglarea neuroumorală a funcțiilor viscerale, de întreținere ale organismului.

Denumit inițial sistem nervos autonom sau periferic, pentru a se sublinia relativa sa autonomie față de sistemul nervos central, ulterior s-a precizat că aceasta este, de fapt, una din cele două componente eferente ale sistemului nervos cerebro-spinal. Ca parte eferentă a sistemului nervos, el asigură inervația atât a musculaturii netede din tubul digestiv, cord și vase, căilor respiratorii, urinare și genitale, cât și a teritoriilor glandulare exocrine și endocrine implicate în menținerea în limite normale a constantelor mediului intern.

Termenul „vegetativ" a fost introdus pentru a marca faptul că activitatea viscerelor se găsește sub controlul unui dispozitiv nervos diferit de cel somatic, al vieții de relație. În timp ce segmentul cerebro-spinal somatic întreține sensibilitatea și motilitatea voluntară, sectorul vegetativ al sistemului nervos realizează autoreglarea și adaptarea la necesități a funcțiilor vitale (circulație, respirație, digestie, excreție etc.) prin reacții neuro-reflexe generale și/sau locale. Primul sistem asigură relațiile reciproce dintre organism și mediu, iar cel de-al doilea stabilește legăturile nervoase și umorale dintre organele aceluiași organism.

20.13.1. PARTICULARITĂŢI MORFO-FUNCŢIONALE

Organizarea segmentară a căilor eferente vegetative este, în linii mari, paralelă cu cea a eferenţelor somatice. Atât comenzile plecate de la centrii superiori, cât şi reacţiile reflexe declanşate de diverşi stimuli antrenează ambele căi eferente, punând în stare de activitate simultană muşchii scheletici, pe de o parte, şi viscerele, pe de alta. Astfel, componenta vegetativă asigură suportul visceral al răspunsului somatic. În timp ce fibrele somatice cerebro-spinale deservesc numai formaţiunile motorii şi senzitive ale somei, filetele nervoase vegetative se găsesc larg răspândite atât la nivelul viscerelor toraco-abdominale, cât şi în sectorul somatic (aparat locomotor, organe de simţ, piele etc.), cu dispoziţie plexiformă difuză. La rândul lor, centrii coordonatori ai organelor prevăzute cu funcţii vegetative sunt situaţi nu numai în interiorul nevraxului, ca în cazul centrilor somatici, ci şi în afara lui (fig. 548).

Fig. 548. Schema de ansamblu a sistemului nervos vegetativ Căile aferente (dreapta) şi eferente (stânga).

Spre deosebire de calea eferentă simpatico-parasimpatică, formată din doi neuroni vegetativi, calea eferentă somatică este reprezentată de un singur neuron cu sediul în coarnele anterioare ale măduvei spinării.

Pe de altă parte, distribuţia intranevraxială a celor două categorii de centri diferă, după cum este vorba de nucleii de origine ai căilor somatice sau vegetative. În primul caz, centrii sunt etajaţi de-a lungul întregului sistem nervos cerebro-spinal, iar, în cel de-al doilea, predomină în anumite sectoare ale nevraxului, cu localizare specifică pentru nucleii simpatici şi parasimpatici.

20.13.1.1. Componenta vegetativă intranevraxială

Aceasta este reprezentată de centrii şi căile simpatico-parasimpatice situate la diferite niveluri ale axului cerebro-spinal. Spre deosebire de centrii simpatici, care predomină în hipotalamus şi coloana intermedio-laterală a măduvei dorso-lombare, nucleii parasimpatici au sediu cranio-sacrat. Cercetările electro-fiziologice din ultimele decenii au precizat însă că întregul nevrax, de la scoarţa cerebrală şi până la măduva sacrată, conţine numeroase elemente neuronale vegetative, izolate sau grupate sub formă de nuclei simpatici şi parasimpatici.

La nivelul scoarţei, de exemplu, se găsesc atât zone de proiecţie corticală a unor aferenţe vegetative, cum sunt cele din vecinătatea ariilor somatice sau din cortexul asociativ, cât şi agregate neuronale eferente, cu rol reglator al diferitelor funcţii organo-vegetative.

Excitarea electrică a scoarţei premotorii şi, îndeosebi, a ariilor 6, 8 şi 9 provoacă modificări cardio-vasculare şi digestive de tip simpatic sau parasimpatic, în funcţie de zona stimulată. În general, topografia ariilor vegetative corticale se intrică intim cu aceea a centrilor somatici, atât la nivelul cortexului senzitiv, cât şi al celui somato-motor. Datorită acestui fapt, diversele acte motorii se însoţesc de reacţii cardiace şi vasculare prompte, în vederea pregătirii vegetative şi desfăşurării în limite normale a actului respectiv. Controlul cortical al funcţiilor vegetative se exercită prin intermediul centrilor organo-vegetativi subcorticali şi medulari. Rolul cel mai important, din acest punct de vedere, revine hipotalamusului.

Hipotalamusul, considerat mult timp porţiunea cea mai înalt diferenţiată a sistemului nervos vegetativ (creierul vieţii vegetative), este sediul centrilor reglatori ai principalelor funcţii vitale şi endocrino-metabolice. Ca centru superior de integrare vegetativă, el primeşte informaţii din întregul organism prin fibrele aferente de origine reticulo-spinală, talamică, rinencefalică şi corticală, declanşatoare de reacţii neuro-endocrine adecvate.

Pe de altă parte, numeroase date experimentale au pus în evidenţă existenţa la nivelul hipotalamusului a unui mare număr de centri prevăzuţi cu receptori specifici, de tipul termoreceptorilor, osmoreceptorilor, glucoreceptorilor etc. În hipotalamusul anterior, de exemplu, se găsesc

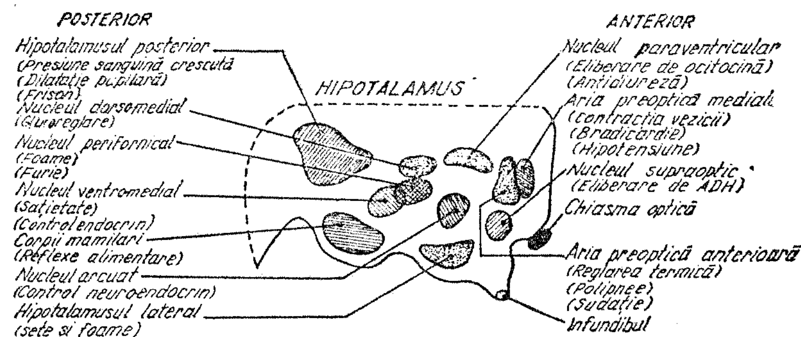


Fig. 549. Centrii vegetativi hipotalamici.

centrii trofotropi parasimpatici, vasodilatatori, termolitici și glucostatici, iar în hipotalamusul posterior sunt localizați centrii ergotropi simpatici, vasoconstrictori și termogenetici. La rândul său, hipotalamusul lateral este sediul centrului foamei, stimulator al ingestiei de alimente, cuplat cu centrul sațietății din hipotalamusul median (fig. 549).

În plus, la nivelul structurilor neuro-vasculare hipotalamice din pereții ventriculului al III-lea sunt situați centrii dipsogeni, ai ingestiei de apă (organul subfornical și organul vascular al laminei terminale). Stimularea directă sau reflexă a acestora determină reacții neuro-endocrino-metabolice de reglare, adaptare și control al circulației, temperaturii corporale, echilibrului glicemic, balanței hidroelectrolitice, aportului alimentar etc. Prin intermediul lor se realizează reacțiile adaptative cardio-vasculare din cursul efortului fizic, menținerea temperaturii corporale, glucozei sanguine și balanței hidrice în limite constante, precum și reglarea ingestiei de apă și alimente.

Termoreglarea, de exemplu, are la bază participarea simultană și conjunctă atât a centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior, cât și a centrilor termolitici din hipotalamusul anterior, cu predominanța unora dintre aceștia, după cum organismul este expus la frig, sau la căldură. În timp ce scăderea temperaturii ambiante stimulează centrii termogenetici și-i inhibă pe cei termolitici, creșterea acesteia acționează în sens invers. Cele două categorii de centri termoreglatori hipotalamici formează un adevărat termostat biologic, reglabil atât pe cale sanguină directă, cât și pe cale neuro-reflexă, cu punct de plecare de la nivelul termoreceptorilor periferici sau viscerali.

Centrii termogenetici și termolitici, prezentând conexiuni funcționale cu ceilalți centri organo-vegetativi din hipotalamus și structurile învecinate, concomitent cu reacțiile termice propriu-zise determină modificări

cardio-vasculare (vasodilatație sau vasoconstricție periferică), respiratorii (tahipnee) și digestive (sete, salivație) însoțitoare.

Detalii privind participarea hipotalamusului la reglarea diverselor funcții somato-vegetative, endocrino-metabolice și comportamentale se găsesc la capitolele respective.

În felul acesta, regiunea hipotalamică constituie o veritabilă răspântie anatomică și funcțională, cu rol coordonator al celor mai variate forme de activitate nervoasă, începând cu autoreglarea marilor funcții ale organismului (circulație, digestie, excreție, reproducere, termoreglare etc.) și sfârșind cu manifestările comportamentale din timpul reacțiilor de adaptare la mediu. Prin nucleii neurosecretori, hipotalamusul controlează activitatea secretorie a hipofizei și a glandelor endocrine subordonate acesteia. La baza conceptului actual de complex hipotalamo-hipofizar stă faptul că, în timp ce hormonii adenohipofizari sunt lansați în circulație cu ajutorul unor factori eliberatori de natură hipotalamică, neurohormonii retrohipofizari sunt sintetizați în hipotalamus și doar depozitați în hipofiza posterioară.

Trunchiul cerebral conține, de asemenea, numeroase structuri vegetative cu rol esențial în menținerea funcțiilor vitale ale organismului. În afara elementelor nervoase de legătură dintre formațiile vegetative supra- și subiacente din substanța reticulată bulbo-mezencefalică, la acest nivel se găsesc atât nucleii de origine ai parasimpaticului cranian de pe traiectul nervilor oculomotor comun (III), facial (VII), glosofaringian (IX) și vag (X), cât și centrii reglării cardio-vasculare, respirației, deglutiției, salivației etc. Ca exemplu poate fi dat nucleul vegetativ Edinger — Westphal (pupilar) din mezencefal, cu rol de centru al reflexului fotomotor, sau nucleul lacrimo-muco-nazal din protuberanță, care participă la reglarea neuro-reflexă a secreției lacrimale. Un loc aparte ocupă dispozitivul nervos bulbo-protuberanțial, ce controlează activitatea ritmică respiratorie, precum și nucleul dorsal al vagului din bulb, care asigură inervația parasimpatică a viscerelor toraco-abdominale.

Printre centrii organo-vegetativi bulbari se numără centrii vasomotori, respiratori (inspiratori și expiratori), ai deglutiției, vomei, tusei și strănutului. Activitatea acestora este controlată atât de structurile nervoase supraiacente prin relațiile intercentrale, cât și de stimulii neuroreflecși periferici sosiți pe diverse căi (nervi depresori, formațiune reticulată etc.) de la nivelul zonelor reflexogene preso- și chemoreceptoare, așa cum s-a arătat la capitolele respective.

Măduva spinării, ca și trunchiul cerebral, prezintă formațiuni vegetative cu rol de conducere și de centri reflecși. În afara neuronilor de origine ai simpaticului dorso-lombar și parasimpaticului sacrat din coloana intermedio-laterală, măduva conține un număr important de centri și nuclei vegetativi cu funcții specializate. Dintre aceștia fac parte centrul midriatic sau pupilodilatator (cilio-spinal Budge), centrii viscerali supra- și subdiafragmatici (adrenalinosecretori, vasoconstrictori, sudorali), precum și centrii reflecși ai defecației, micțiunii, erecției și ejaculării din măduva lombo-sacrată.

20.13.1.2. Componenta vegetativă extranevraxială

Sistemul nervos vegetativ extranevraxial este reprezentat de căile eferente motorii plecate de la nivelul centrilor medulari și formate din doi neuroni, în cazul nervilor simpatico-parasimpatici, contrar căilor eferente somatice, în constituția cărora intră un singur neuron extranevraxial (fig. 550).

Cei doi neuroni se articulează extranevraxial fie în ganglionii paravertebrali, fie în plexurile ganglionare situate la diferite distanțe de organele efectoare. Excepție face doar glanda medulosuprarenală, care, comportându-se ca un ganglion simpatic mai dezvoltat, este inervată de fibrele preganglionare ale splanhnicului.

Articulația sinaptică vegetativă extranevraxială are loc la distanță de organele efectoare, în cazul neuronilor simpatici, și în apropierea acestora sau chiar paravisceral, în cazul filetelor parasimpatice. Acest fapt, permițând fibrelor nervoase preganglionare simpatice să se articuleze cu un număr mai mare de neuroni postganglionari, explică sfera de acțiune mult mai largă a simpaticului în comparație cu cea a parasimpaticului.

Spre deosebire de componenta toraco-lombară simpatică, reprezentată de ganglionii latero- și prevertebrali, parasimpaticul periferic este

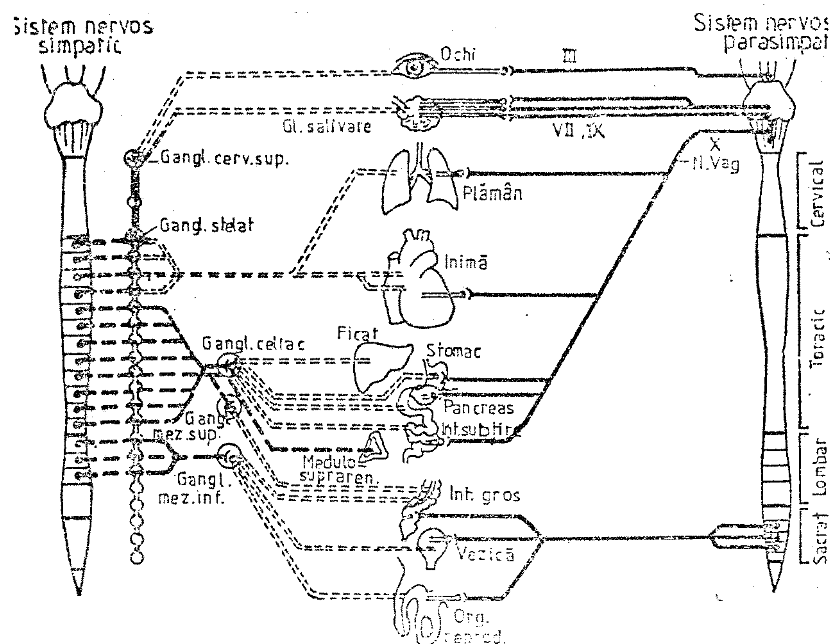
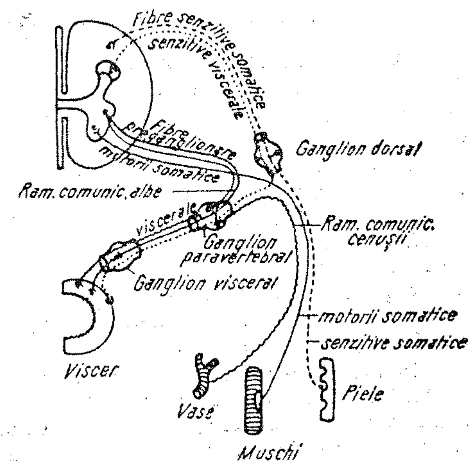


Fig. 550. Căile vegetative eferente extranevraxiale.

Fig. 551. Schema legăturilor simpatice la nivelul măduvei spinării.



reprezentat de fibrele vegetative emise de centrii parasimpatici de la nivelul celor două extremități ale nevraxului. La rândul său, segmentul latero-vertebral al simpaticului este alcătuit din ganglionii situați metameric de o parte și de alta a coloanei vertebrale, în timp ce simpaticul prevertebral conține agregate ganglionare și fibre nervoase eferente dispuse în cea mai mare parte sub formă de rețea plexiformă pe fața anterioară a aortei toraco-abdominale sau a unora din ramurile sale.

Formațiunile ganglionare fac oficiul atât de stație de releu între nucleii vegetativi intranevraxiali și organele subordonate acestora, cât și de centri reflecși periferici. Legătura cu centrii vegetativi medulari se realizează prin ramurile comunicante albe, iar cu sistemul somatic periferic prin ramurile comunicante cenușii (fig. 551). Atașându-se în ultimul caz nervului rahidian anterior, corespunzător ganglionului din care au luat naștere, acestea asigură pe calea plexului somatic respectiv (brahial, lombar etc.) conducerea postganglionară a impulsurilor vegetative la vasele musculaturii striate, piloerectorilor, glandelor salivare, sudorale etc.

După denumirea diferitelor segmente ale coloanei vertebrale, cele 22 de perechi de ganglioni ai simpaticului latero-vertebral se împart în: cervicali (3), toracici (12), lombari (4) și sacrați (3—4), asigurând prin fibrele postganglionare inervația simpatică a organelor și țesuturilor subordonate acestora. Ca și simpaticul, parasimpaticul cranio-sacrat se compune atât din nuclei de origine cefalică (pupilar, salivar superior și inferior, lacrimo-muco-nazal și cardio-pneumo-enteric) și sacrată (coloană în torsadă Laruelle), cât și din căi neuro-efectoare ce merg pe traiectul nervilor oculomotor comun, facial, glosofaringian, vag, pelvin și rușinos intern.

20.13.1.3. Dualitatea inervației vegetative eferente

Majoritatea organelor și țesuturilor posedă o dublă inervație vegetativă, reprezentată de filetele postganglionare ale simpaticului dorso-lombar și parasimpaticului cranio-sacrat, cu localizare și distribuție proprie.

În contrast cu sistemul nervos simpatic care se distribuie difuz la toate țesuturile și organele, parasimpaticul controlează teritorii viscerale mai limitate. Ca exemplu poate fi dat parasimpaticul sacrat, care inervează doar sfera pelvină. Arborele vascular periferic și glandele sudoripare, fiind lipsite de terminații parasimpatice, se sustrag influențelor vagale. În schimb, vagul, distribuindu-se organelor efectoare de la nivelul toracelui și abdomenului, supleează lipsa inervației parasimpatice în regiunea toraco-lombară.

În afara nervilor simpatici și parasimpatici propriu-ziși, un rol important revine plexurilor prevertebrale și periviscerale. Acestea sunt entități vegetative cu conținut mixt, atât simpatico-parasimpatic, cât și senzitiv, dispuse în jurul pediculului vascular al diverselor organe sub forma unor conglomerate de ganglioni și fibre nervoase cu rol de conducere sau de centri reflecși. Din prima categorie fac parte plexurile periarteriale, ce poartă numele vaselor pe care le însoțesc (plexurile: carotidian, tiroidian, esofagian etc.), iar din cea de a doua — plexurile prevertebrale propriu-zise, situate la originea marilor vase toraco-abdominale (plexurile: cardiac, pulmonar, solar, mezenteric, hipogastric etc.).

Plexurile viscerale intramurale sau parietale sunt continuarea plexurilor prevertebrale la nivelul diverselor organe și viscere. Ca și acestea, ele conțin elemente nervoase atât simpatice, cât și parasimpatice, dispuse fie sub formă de rețea perivasculară intraviscerală, fie de butoni terminali la nivelul celulelor efectoare (contractile, secretoare, parenchimatoase etc.). Asemenea plexuri prevăzute cu structuri microganglionare intramurale se găsesc în grosimea mușchiului cardiac și uterin, pereții bronhiilor, uretere, vezică, căi biliare și îndeosebi în musculatura netedă a întregului tub digestiv. Acestea conferă un oarecare grad de autonomie viscerelor respective și explică menținerea activității lor specifice (contractile, secretorii) în condițiile scoaterii din organism și perfuzării cu soluții fiziologice.

Dualitatea inervației vegetative privește și formațiunile nervoase mixte. Se știe că, în afara căilor aferente comune sistemului nervos, somatic și vegetativ, o mare parte din nervii simpatici și parasimpatici sunt nervi micști, cu conținut vegetativ atât eferent, cât și aferent. Astfel de nervi sunt: splanhnicii, vagii, plexurile prevertebrale și perivasculare și chiar unii nervi somatici (ai musculaturii striate, pielii etc.). Indiferent de calea urmată, filetele vegetative centripete conduc informațiile chemo- și presoreceptoare pornite de la nivelul arborizațiilor terminale sau corpusculilor Vater-Pacini din viscere la stațiile organo-vegetative centrale. Căile sensibilității inconștiente viscerale nu pot fi diferențiate anatomic de acelea ale sensibilității somatice.

Fibrele vegetative aferente aparțin fie celulei senzitive în „T" din ganglionii spinali, fie formațiunilor ganglionare ale unor nervi cranieni (ganglionii: jugular, nodos, geniculat etc.). În primul caz, terminațiile dendritice străbat fără întrerupere sinaptică plexurile și ganglionii simpatici latero-vertebrali, pentru a ajunge la rădăcinile posterioare, și ganglionii spinali corespunzători pe calea ramurilor comunicante albe. Prelungirea axonală a acestui prim neuron senzitiv intră prin rădăcina posterioară în măduvă, pentru a se articula fie cu neuronul următor, al căii spino-talamice ce se îndreaptă spre scoarța premotorie (ariile 6 și 8), fie cu rețeaua periependimară, care conduce aferențele viscerale la centrii organo-vegetativi din formațiunea reticulată bulbo-mezencefalo-diencefalică. Din cauza proiecției corticale punctiforme, sensibilitatea viscerală nu are caracter discriminativ, devenind conștientă numai în cazuri patologice.

În cazul aferențelor senzitive plecate de la nivelul zonelor reflexogene sino-carotidiană și endocardo-aortică, acestea ajung la centrii vasomotori bulbari pe calea nervilor glosofaringian (n. Hering) și vag (n. Ludwig-Cyon), determinând stimularea reflexă a căilor eferente simpatice sau parasimpatice, cu răsunetul cardio-vascular corespunzător.

20.13.2. TRANSMITEREA UMORALĂ ÎN SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

Ideea transmiterii umorale a influxului nervos vegetativ este veche. Una din primele referiri la mediația chimică aparține studentului în medicină Elliot (1904), care, constatând că acțiunile adrenalinei se aseamănă cu ale stimulării simpatice, emite ipoteza eliberării unei substanțe de tip adrenalinic în imediata vecinătate a organelor efectoare. În aceeași perioadă, Dale (1906—1914) semnalează efectele de tip vagal ale unor esteri ai colinei și îndeosebi ale acetilcolinei. Postulatul treptei umorale a transmiterii impulsurilor vegetative, emis de Elliot și preluat de Dale, a căpătat suport experimental abia în 1921, când Otto Loewi a descoperit mediația chimică. Stimulând vagul unui cord izolat de broască, Loewi a constatat apariția în lichidul de perfuzie a unei substanțe care reducea activitatea unui al doilea cord perfuzat.

Substanța vagală cardioinhibitoare, denumită inițial *Vagustoff* sau *parasimpatină*, a fost identificată de același autor cu acetilcolina. Ulterior, s-a precizat că aceasta asigură transmiterea excitației nu numai la nivelul cordului, ci și în celelalte organe inervate de parasimpatic, precum și la nivelul tuturor fibrelor preganglionare simpatico-parasimpatice, al plăcii motorii și unor neuroni postganglionari simpatici. În felul acesta s-a extins rolul acetilcolinei de la terminațiile vagale la transmiterea neuro-umorală ganglionară și neuro-musculară din întregul organism.

Cât privește mediația chimică a fibrelor simpatice, tot Loewi (1921) aduce, cu ajutorul modelului experimental menționat, dovada eliberării unui factor umoral prevăzut cu acțiuni cardioacceleratoare de tip adrenalin-*like*, pe care-l denumește *Accelerausstoff* sau *simpatină*. În 1947,

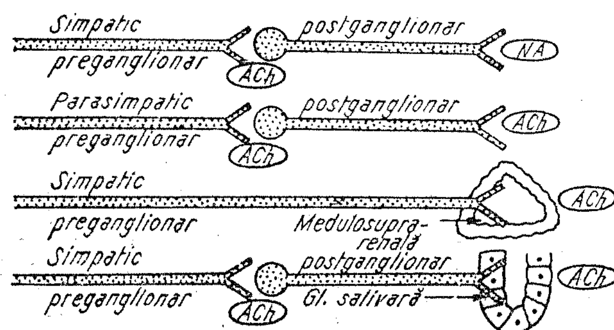


Fig. 552. Distribuția mediației colinergice și adrenergice la nivelul căilor vegetative extranevraxiale.

von Euler demonstrează că principalul mediator al terminațiilor simpatice postganglionare este noradrenalina, adrenalina având rol mai mult de hormon medulosuprarenal. Glanda medulosuprarenală, comportându-se ca un ganglion simpatic mai dezvoltat, prezintă mediație acetilcolinică. Cele două amine simpatico-adrenergice, denumite și catecolamine, sunt eliberate în diferite condiții fiziologice de predominanță simpatică (efort, agitație, luptă, reacții de apărare, stres psiho-emoțional etc.). În ultimii 30 de ani s-au adunat suficiente dovezi clinico-experimentale în favoarea participării acetilcolinei și a catecolaminelor ca mediatori chimici și la nivelul unor tracturi nervoase centrale.

După criteriul funcțional al mediației chimice reprezentate de acetilcolină sau noradrenalină, formațiunile nervoase vegetative se împart în colinergice și adrenergice. Distribuția celor două tipuri de mediatori chimici la nivelul căilor vegetative extranevraxiale este prezentată în fig. 552.

20.13.2.1. Mediația colinergică

Așa cum s-a menționat deja, acetilcolina asigură transmiterea chimică la nivelul tuturor fibrelor vegetative preganglionare, al filetelor parasimpatice postganglionare și al terminațiilor nervoase aparținând simpaticului colinergic. Numeroase cercetări microscopelectronice și electrofiziologice au precizat că acetilcolina este stocată în vezicule de aproximativ 500 Å, în regiunea presinaptică. Aceste vezicule sunt mobile în citoplasma butonului sinaptic, putând ajunge până la nivelul membranei presinaptice. Acetilcolina este sintetizată atât în terminația nervoasă, cât și în corpul celular, din colină și acetil coenzimă A, în prezența colin acetilazei. Aceasta transferă acetilul coenzimei A pe azotul trimetilat al colinei. Sub influența circulației axo-plasmatice, acetilcolina rezultată se deplasează până la nivelul butonului terminal pentru a fi stocată în vezicule sau rămâne liberă în vederea eliberării în fanta sinaptică (fig. 553).

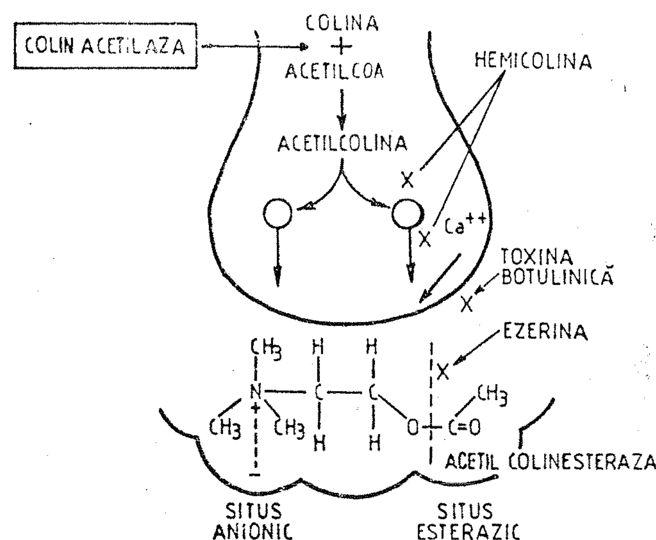


Fig. 553. Sinteza acetilcolinei în butonul sinaptic, eliberarea și fixarea ei pe receptorul postsinaptic.

Veziculele presinaptice conțin atât acetilcolină, cât și ATP, ca principal cotransmițător, în proporție de 4—10 : 1.

Eliberarea ambelor substanțe mediatoare are loc fie spontan, fie sub influența impulsului nervos. În repaus, se eliberează spontan mici cantități de acetilcolină în fanta sinaptică, rezultând o slabă depolarizare la nivel postsinaptic. Această eliberare spontană, zisă „cuantică", este responsabilă de „zgomotul sinaptic" determinat de potențialele miniaturale. Eliberarea cuantică, de repaus, este de aproximativ 10^{-4} M în cazul acetilcolinei și crește în timpul unui singur impuls nervos de aproape 100 de ori. Cantități mari de ATP (până la 0,1 mM) sunt eliberate concomitent, cu rol de modulator al mediației colinergice propriu-zise. Stimularea nervoasă provoacă eliberarea masivă prin exocitoză a acetilcolinei, cu participarea ionilor de Ca^{2+} ca factor de cuplare a excitației nervoase presinaptice cu răspunsul postsinaptic.

Acțiuni fizio-farmacologice. Ajunsă în regiunea postsinaptică, acetilcolina acționează asupra receptorilor membranari colinergici, determinând modificări de permeabilitate responsabile de fenomenele electro-chimice generatoare de potențial postsinaptic excitator, ca expresie electrică a răspunsului celular. Receptorii membranari fiind prevăzuți cu un situs activ, anionic, și altul esterazic, efectele postsinaptice ale acetilcolinei se datoresc fixării sale pe componenta anionică a receptorului. Situsul esterazic realizează inactivarea mediatorului de către acetil colinesterază, rezultând colină și radicali acetili. Atât sinteza, cât și eliberarea acetilcolinei pot fi blocate: cu ajutorul hemicolinei, în primul caz, și, respectiv,

al toxinei botulinice. La rândul lor, substanțele anticolinesterazice de tipul ezerinei și prostigminei împiedică inactivarea acetilcolinei, ducând la acumulare de acetilcolină și la potențarea efectelor postsinaptice ale acesteia (vezi fig. 553).

Receptorii membranari sensibili la acetilcolină sunt de două feluri: muscarinici (M-colinergici) și nicotinici (N-colinergici). Denumirea lor vine de la faptul că primii prezintă o afinitate deosebită față de muscarină (alcaloid extras din ciuperca otrăvitoare *Amanita Muscaria*), iar ceilalți sunt stimulați specific de către nicotină.

Receptorii muscarinici se găsesc în toate organele efectoare stimulate de fibrele postganglionare ale parasimpaticului și simpaticului colinergic.

Receptorii nicotinici sunt limitați la sinapsele dintre fibrele pre- și postganglionare ale neuronilor simpatici și parasimpatici, precum și la nivelul plăcilor motorii.

Acetilcolina acționează asupra ambelor tipuri de receptori colinergici, datorită flexibilității moleculei sale și capacității de a prezenta un profil metilic, în cazul efectelor muscarinice, și carbonilic, în cazul acțiunilor nicotinice. Proprietățile muscarinice ale acetilcolinei sunt de tip excitator la nivelul unui mare număr de fibre musculare netede și teritorii glandulare. Ele se produc ca urmare a creșterii permeabilității celulare. La nivelul sistemului excitoconductor cardiac, acetilcolina provoacă efecte inverse, inhibitoare, determinate de hiperpolarizarea membranară produsă de creșterea permeabilității pentru ionii de K^+. Asupra vaselor periferice exercită o acțiune dilatatoare de scurtă durată. Efectele muscarinice ale acetilcolinei și derivaților săi, denumite și parasimpatomimetice, sunt blocate de substanțele parasimpatolitice de tipul atropinei, scopolaminei și benactizinei. Proprietățile nicotinice ale acetilcolinei se exercită la nivelul sinapselor ganglionare. Ele constau în activarea prin depolarizare a transmiterii sinaptice ganglionare de către dozele mici și în blocarea acesteia în cazul dozelor mari, prin mecanismul depolarizării prelungite.

Substanțele blocante ale transmiterii sinaptice ganglionare de tipul tetraetilamoniului (TEA) și hexametoniului poartă numele de ganglioplegice. Blocarea transmiterii colinergice neuro-musculare se poate realiza cu ajutorul curarizantelor producătoare de depolarizare prelungită, cum ar fi succinilcolina, sau a blocantelor depolarizării acetilcolinice, de tipul d-tubocurarinei și dehidro-beta-eritroidinei.

Efectele parasimpatomimetice ale acetilcolinei variază în funcție de teritoriul interesat.

La nivelul tractului gastro-intestinal predomină acțiunile muscarinice stimulante ale motilității și secrețiilor digestive.

Cordul reacționează prin scăderea ritmului și forței de contracție. Efectele cardioinhibitoare sunt rapid compensate prin fenomenul de scăpare ventriculară de natură simpatico-adrenergică. La nivelul vaselor, acetilcolina provoacă dilatație puternică, urmată de scăderea presiunii arteriale.

La rândul său, aparatul respirator este influențat atât direct, cât și în mod reflex prin intermediul zonelor reflexogene. Prin acțiunea directă, acetilcolina provoacă bronhoconstricție și hipersecreția mucoasei traheobronșice. Pe cale reflexă sino-carotidiană, acetilcolina determină creșterea frecvenței și amplitudinii respiratorii. La astmatici, acetilcolina provoacă bronhoconstricție și tulburări circulatorii mai brutale. De aici, utilitatea testării activității bronșice la acetilcolină în patologia bronho-pulmonară.

La nivelul sinapselor ganglionare, acetilcolina exercită efecte predominant nicotinice. Din această categorie fac parte atât asigurarea transmiterii colinergice interneuronale, cât și eliberarea catecolaminelor medulosuprarenale. Prin același mecanism nicotinic, acetilcolina exercită binecunoscutele efecte depolarizante și contracturante la nivelul musculaturii striate.

În afara potențialelor postsinaptice clasice excitatoare rapide (r-EPSP) și de scurtă durată (0,05—0,1 s), la nivelul ganglionilor simpatici au fost descrise potențiale electrice lente excitatoare (l-EPSP) și lente inhibitoare (l-IPSP), de lungă durată (5—100 s).

Spre deosebire de r-EPSP, care rezultă din acțiunea acetilcolinei (ACh) asupra receptorilor nicotinici, blocată de curară, potențialele lente excitatoare (l-EPSP) și inhibitoare (l-IPSP) sunt de natură muscarinică, inhibate de atropină. La rândul lor, potențialele lente inhibitoare (l-IPSP) sunt consecința stimulării de către acetilcolină a celulelor intermediare mici, intens fluorescente (celule SIF), eliberatoare de dopamină. Aceasta modelează și potențialul postsinaptic lent (l-EPSP) excitator (fig. 554).

Un potențial postsinaptic excitator foarte lent a fost descris în ganglionii simpatici (cervical superior, mezenterici etc.), de natură peptidergică, cu durată mare, de până la 30 de minute.

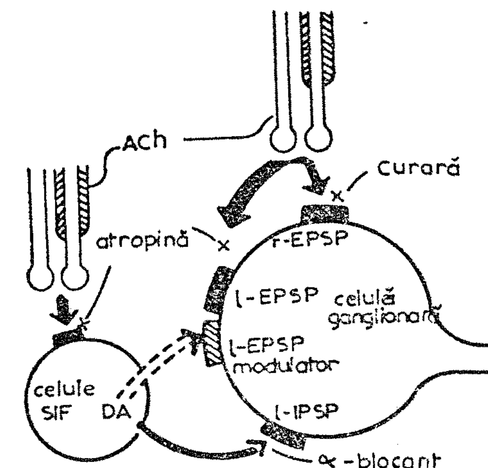


Fig. 554. Conexiunile sinaptice ganglionare producătoare de potențiale postsinaptice excitatoare (EPSP) și inhibitoare (IPSP) (după Libet, 1986).

20.13.2.2. Mediația adrenergică

Deși este limitată la terminațiile postganglionare simpatice, mediația chimică adrenergică deține un rol determinant în reglările neuro-umorale și metabolice ale funcțiilor organismului. Fiind asigurată nu numai de noradrenalină și adrenalină, ci și de către dopamină, ea este denumită impropriu adrenergică. Având în vedere acest fapt, mai adecvată este denumirea de mediație catecolaminergică. Diferențele de repartiție și acțiune în organism a adrenalinei și noradrenalinei, pe de o parte, și a dopaminei, pe de alta, impun discutarea separată a mediației adrenergice și dopaminergice.

De fapt, densitatea inervației simpatico-adrenergice la diverse niveluri ale organismului este reflectată de distribuția concentrației noradrenalinei. Conținutul plasmatic în adrenalină reflectă activitatea endocrină a medulosuprarenalelor și a țesutului cromafin din alte teritorii. Diferențele de concentrație dintre cele două catecolamine sunt expresia raportului dintre neuromediatorul simpatic, noradrenalină, și hormonul medulosuprarenal, adrenalină. La om, concentrația plasmatică medie a noradrenalinei este de 3,73 μg/l, în timp ce adrenalina reprezintă doar 0,51—0,75 μg/l. În medulosuprarenală, raportul este inversat în favoarea adrenalinei, care reprezintă în jur de 80%.

O mare parte din catecolaminele circulante se găsește sub formă conjugată. Cu ajutorul tehnicilor radioenzimatice și al separărilor cromatografice de înaltă performanță în faza lichidă (HPLC), s-a stabilit raportul între catecolaminele libere și conjugate din principalele umori ale organismului. S-a precizat, printre altele, că aproximativ 65% noradrenalină, 80% adrenalină și 96% dopamină se prezintă sub formă conjugată (sulfatată).

Conjugarea previne accesul catecolaminelor respective la nivelul situsurilor active ale receptorilor adrenergici. Raportul dintre cele două forme se modifică în anumite stări funcționale. În timpul reacției adreno-simpatice ortostatice crește conținutul plasmei în noradrenalină liberă. În efort cresc atât adrenalina, cât și noradrenalina liberă. În boala Parkinson există, din contră, un deficit de dopamină liberă. Așadar, nu numai eliberarea, ci și forma circulantă a catecolaminelor influențează intensitatea răspunsurilor simpatico-adrenergice.

Ca mediator chimic al fibrelor simpatice postganglionare, noradrenalina se găsește depozitată sub formă de granule în varicozitățile terminațiilor axonale. Biosinteza sa a fost prezentată la capitolul de fiziologie a glandei medulosuprarenale. Aici menționăm doar că toate cele trei catecolamine sunt sintetizate din precursorul comun tirozina, fie în terminațiile nervoase, fie în corpul celular, de unde se deplasează apoi spre depozitele varicoase. Principalele etape ale sintezei noradrenalinei sunt reluate în fig. 555.

Noradrenalina exercită un retrocontrol asupra propriei producții prin inhibarea tirozin hidroxilazei și a transformării tirozinei în DOPA. Conversia noradrenalinei în adrenalină are loc cu participarea feniletа-

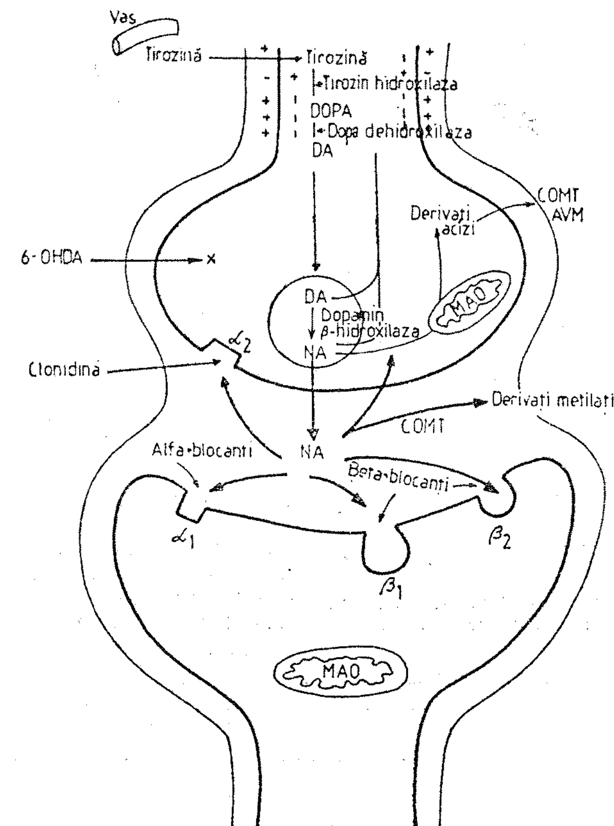


Fig. 555. Biosinteza și efectele noradrenalinei la nivel sinaptic.

nolamin-N-metiltransferazei numai în țesutul glandular medulosuprarenal. Eficiența fenomenului în cascadă, de sinteză a noradrenalinei, este mult redusă în cazul administrării unor analogi structurali formatori de falși mediatori. Administrarea de alfa-metil-DOPA, de exemplu, duce la formarea de alfa-metildopamină și, ulterior, de alfa-metilnoradrenalină. Ocupând locul mediatorului normal, falșii mediatori blochează transmiterea excitației de la nerv la organul efector.

Stocarea noradrenalinei intraneuronale are loc în interiorul unor formațiuni veziculare, cu centrul dens granular și cu diametrul de 200—400 Å. La rândul său, adrenalina este depozitată în granule cromafine cu diametrul de 1 000—1 500 Å. Granulele cromafine conțin mari

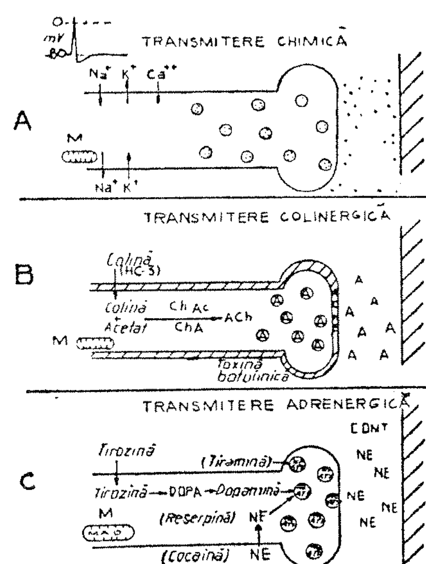


Fig. 556. Fenomenele electro-chimice ale eliberării mediatorilor chimici.

cantități de catecolamine, ATP, ioni de calciu, precum și proteinele structurale și de suport, cromogranină și cromomembrină. Stocarea catecolaminelor în vezicule se datorește unei pompe active de tip ATPazic, iar menținerea stocului vezicular este asigurată de formarea unor complexe macromoleculare dense, ce cuprind amină biogenă, ATP, ioni de calciu și cromogranină. Raportul molar între catecolamine și ATP, acesta fiind cotransmițător, este de 4 : 1. Veziculele cromafine asigură depozitarea mediatorului în teritoriul presinaptic și protecția lui față de acțiunea inactivantă a monoaminoxidazei citoplasmatice. Blocarea captării în granule de către reserpină, tetrabenazină sau guanetidină este urmată de depleția catecolaminelor din terminațiile adrenergice, realizând o veritabilă simpatectomie chimică.

Eliberarea catecolaminelor se realizează printr-un mecanism de exocitoză similar celui descris la terminațiile colinergice (fig. 556). Descărcările spontane cresc considerabil, proporțional cu durata și frecvența stimulului nervos presinaptic. Frecvența de stimulare cea mai eficace pentru eliberarea noradrenalinei este de 30 de impulsuri pe secundă. În cazul eliberării de adrenalină din medulosuprarenală, acetilcolina eliberată de fibrele preganglionare provoacă depolarizarea membranei presinaptice și un influx de calciu, ce determină exocitoza granulelor cromafine. În afara impulsului nervos, numeroși factori umorali sunt catecolamineliberatori. Odată cu mediatorul sau hormonul adrenergic respectiv se eliberează și ATP, cromogranină și dopamin-beta-hidroxilază. ATP și, mai ales, adenozina rezultată din degradarea acestuia modulează mediația adrenergică, acționând în sens inhibitor în teritoriul presinaptic și în sens activator la nivel postsinaptic, prin intermediul receptorilor purinergici. La rândul său, eliberarea adrenalinei este modulată de către Met-enkefalina prezentă în țesutul cromafin medulosuprarenal.

După eliberare, soarta celor două catecolamine este diferită. În timp ce noradrenalina acționează atât local, cât și general, adrenalina este lansată în circulație pentru a acționa la distanță de locul de secreție. În cazul noradrenalinei, cea mai mare parte este recaptată printr-un mecanism de pompă și stocată în granulele presinaptice, după ce a acționat

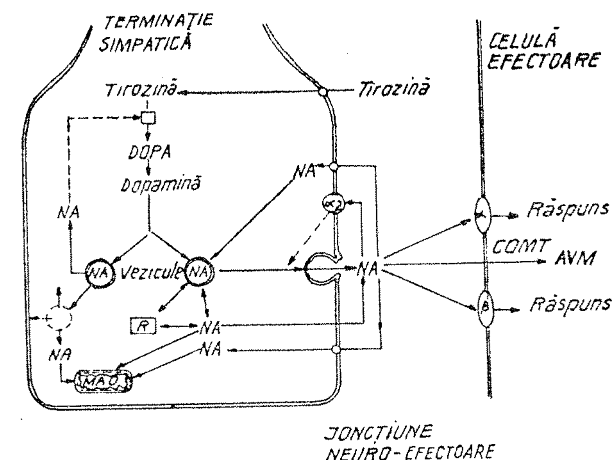


Fig. 557. Inactivarea noradrenalinei la nivelul joncțiunii neuro-efectoare.

asupra receptorilor postsinaptici. Restul este catabolizat fie local, de către enzimele catecol-O-metiltransferază (COMT) și monoaminoxidază (MAO), fie la nivel hepatic. În citoplasma axonală, noradrenalina liberă este inactivată de către MAO. De aici, necesitatea depozitării în granule și vezicule a fracției recuperate sau nou-sintetizate. În afara captării presinaptice (*uptake* 1), o mică fracție de noradrenalină este captată postsinaptic (*uptake* 2). Inactivarea adrenalinei circulante se realizează, ca și în cazul noradrenalinei, atât la nivel tisular, cât și hepatic, cu ajutorul celor două enzime, MAO și COMT. MAO este o flavoproteină ce catalizează dezaminarea oxidativă, convertind catecolaminele în aldehidele corespunzătoare. Acestea sunt apoi metilate sub acțiunea COMT, cu formare de acid vanilmandelic (AVM) și 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MOPEG). Spre deosebire de MAO, care are sediul predominant intracelular, COMT se găsește din abundență în mediul extracelular. Sub influența acesteia din urmă, catecolaminele pot fi mai întâi metilate, dând naștere normetanefrinei și metanefrinei, pentru ca apoi să fie dezaminate oxidativ de către MAO și transformate în AVM (fig. 557).

Acțiunile catecolaminelor, deși sunt în linii mari similare, diferă la nivelul unora din organele efectoare datorită activității lor față de receptorii adrenergici membranari cu densitate și reactivitate variabilă. Existența a două tipuri de receptori adrenergici, presupusă de Ahlquist (1948), a fost confirmată ulterior de către numeroși autori, cu ajutorul diverșilor blocanți și agoniști specifici. În locul denumirii inițiale de receptori adrenergici excitatori și inhibitori, s-a propus clasificarea lor în alfa- și beta-receptori adrenergici. Unii autori (Furchgott, 1967) au descoperit și alte tipuri de receptori simpatico-adrenergici, cum ar fi receptorii gamma

și delta, responsabili de acțiunile metabolice și inhibitoare asupra musculaturii netede ale catecolaminelor. În prezent, majoritatea autorilor admit existența celor două tipuri de receptori propuși de Ahlquist, respectiv a alfa- și beta-receptorilor adrenergici cu subtipurile respective, $alfa_1$- și $alfa_2$-adrenergici și $beta_1$—$beta_2$-adrenergici. Acestea au localizare atât sinaptică, cât și în structuri aneurale, cum sunt țesuturile hepatic și adipos.

Receptorii $alfa_2$- și $beta_2$-adrenergici, denumiți și autoreceptori, au localizare presinaptică și sunt de cel puțin trei ori mai sensibili decât cei $alfa_1$ și $beta_1$ postsinaptici.

La rândul lor, receptorii $alfa_1$-adrenergici sunt excitatori postsinaptici ai musculaturii netede vasculare și ai celulelor glandulare. Receptorii $alfa_2$-adrenergici, predominând în teritoriul presinaptic, au rol inhibitor asupra eliberării de noradrenalină. Activarea lor contribuie atât la producerea inhibiției presinaptice, cât și la deprimarea contractilității intestinale și uterine de natură simpatico-adrenergică. Sensibilitatea alfa-receptorilor adrenergici, fiind mai mare pentru noradrenalină decât pentru adrenalină, explică efectul vasoconstrictor mai puternic al noradrenalinei decât al adrenalinei, prevăzută cu acțiuni bifazice, adesea dilatatoare. Efectele de tip alfa-adrenergic ale noradrenalinei și adrenalinei sunt blocate specific de către ergotamină, fentolamină, fenoxibenzamină, prazosin și iohimbină. În timp ce prazosinul blochează receptorii $alfa_1$-adrenergici, iohimbina inhibă receptorii $alfa_2$-adrenergici.

La rândul lor, receptorii $beta_1$-adrenergici predomină în mușchiul cardiac, celulele adipoase și musculatura netedă intestinală, în timp ce receptorii $beta_2$-adrenergici sunt responsabili de dilatația vaselor și bronhiilor, iar pe plan metabolic de glicoliza musculară. Unele organe, cum este cordul, conțin ambele subtipuri de receptori beta-adrenergici, respectiv $beta_1$, în mușchiul cardiac, și $beta_2$, la nivelul coronarelor. Activarea beta-receptorilor adrenergici este realizată în mai mare măsură de către adrenalină decât de noradrenalină, determinând, în cazul musculaturii netede, reacții inhibitoare. Totuși, la nivelul mușchiului cardiac, unde predomină receptorii beta-adrenergici, noradrenalina exercită efecte inotrope și cronotrope pozitive. Stimularea specifică a receptorilor beta-adrenergici se poate realiza cu ajutorul izoproterenolului. Blocarea beta-receptorilor adrenergici este neselectivă, afectând ambele subtipuri de receptori beta-adrenegici în cazul utilizării de propranolol, pindolol, oxiprenolol, sotalol sau dicloroizoproterenol, și selectivă pentru receptorii $beta_1$ în cazul blocării cu metoprolol, atenolol, acebutolol sau tolanolol.

Prin intermediul alfa și beta-receptorilor adrenergici cu subtipurile respective, catecolaminele provoacă următoarele acțiuni principale:

— acțiuni excitatoare periferice asupra mușchilor netezi din vasele circulației generale, pielii și mucoaselor, precum și a unor celule glandulare, cum sunt cele din glandele salivare și sudoripare;

— acțiuni inhibitoare periferice asupra musculaturii netede din arborele bronșic, pereții gastro-intestinali și a vaselor sanguine din mușchii scheletici;

— acțiuni excitatoare cardiace responsabile de creșterea forței de contracție și frecvenței cardiace;

— acțiuni metabolice reprezentate de creșterea glicogenolizei hepatice și eliberării de acizi grași din țesutul adipos;

— acțiuni endocrine stimulatoare ale secreției de renină și hormoni hipofizari, precum și modulatoare ale insulinosecreției sau acțiunilor exercitate de hormonii tiroidieni;

— acțiuni centrale de tip activator asupra formațiunii reticulate și a centrilor cardio-respiratori bulbari, dublate de creșterea tonusului cortical și a activității psiho-motorii.

Acțiunile comparative ale administrării intravenoase de adrenalină la om sunt menționate în tabelul XL.

TABELUL XL

Efectele administrării intravenoase de adrenalină și noradrenalină la om
(după Goodman și Gilman, 1985)

	Adrenalină	*Noradrenalină*
Efecte cardiace		
Ritm cardiac	+	—
Volum cardiac	++	++
Debit cardiac	+++	0, —
Aritmie	++++	++++
Flux coronar	++	++
Presiune sanguină		
Presiune sistolică	+++	+++
Presiune medie	+	++
Presiune diastolică	+, 0	++
Presiune pulmonară	++	++
Circulație periferică		
Rezistență periferică	—	++
Debit cerebral	+	—
Flux sanguin muscular	+++	0
Flux sanguin cutanat	——	—
Flux sanguin renal	—	—
Flux sanguin splanhnic	+++	0, +
Efecte metabolice		
Consum de O_2	++	0, +
Glucoză sanguină	+++	0, +
Acid lactic sanguin	+++	0, +
Răspuns eozinopenic	+	0
Efecte nervoase centrale		
Respirație	+	+
Senzații subiective	+	+

Acționând în sens stimulator atât asupra receptorilor alfa-adrenergici, cât și asupra celor beta-adrenergici, efectele fizio-farmacologice ale adrenalinei sunt mai extinse decât ale noradrenalinei, care este prevăzută cu acțiuni predominant alfa-adrenergice. Datorită acestui fapt, adrenalina provoacă creșterea presiunii sanguine urmată de hipotensiune compensatoare, în timp ce noradrenalina este numai hipertensivă. La producerea proprietăților hipertensive ale adrenalinei participă creșterea forței de contracție și frecvenței cardiace, precum și vasoconstricția precapilară și venoasă periferică. Răspunsul presional bifazic se datorește stimulării mai puternice a receptorilor $beta_2$-adrenergici, vasodilatatori, decât a receptorilor alfa, vasoconstrictori. În cazul noradrenalinei, deși efectele cardiace de tip $beta_1$-adrenergic sunt relativ echipotente cu ale adrenalinei, predomină acțiunea vasculară periferică de tip alfa-adrenergic, dublată de o componentă beta-adrenergică slabă. Ca urmare, rezistența vasculară periferică apare crescută atât la nivelul vaselor periferice din piele, mușchi și mucoase, cât și în viscerele abdominale, determinând creșterea presiunii sanguine neînsoțită de hipotensiune. În comparație cu proprietățile cardio-vasculare, celelalte efecte ale noradrenalinei sunt mai slabe.

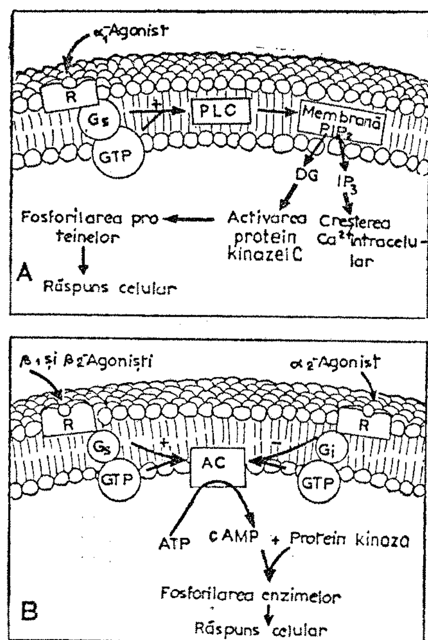


Fig. 558. Efectele moleculare ale agoniștilor adrenergici.

Mecanismul de acțiune al adrenalinei și noradrenalinei la nivelul celor două perechi de receptori adrenergici ($alfa_1$-$alfa_2$ și $beta_1$-$beta_2$) are la bază o suită rapidă de evenimente moleculare, a căror consecință este formarea unui mesager intracelular, ce determină răspunsul celular specific. Acesta a fost denumit mesager secund și este reprezentat de cAMP (3′, 5′-cAMP) în cazul receptorilor beta-adrenergici. El rezultă din degradarea ATP sub influența adenilat ciclazei membranare activate de mediatorul adrenergic în momentul fixării sale pe receptorul respectiv. În afara cAMP, un al doilea nucleotid, cGMP, este considerat ca un mesager biochimic al mediației chimice adrenergice. cAMP se cuplează cu subunitatea reglatoare a complexului adenilat ciclază-receptor membranar, favorizând activarea enzimei în momentul fixării pe receptor a adrenalinei sau noradrenalinei. Formarea cAMP are drept consecință deschiderea canalelor ionice pentru a permite fluxurile rapide și lente de Na^+, K^+, Cl^- și Ca^{2+}, producătoare de fenomene electro-chimice membranare de tip depolarizant (excitator) sau hiperpolarizant (inhibitor), necesare cuplării excitației cu contracția sau cu secrețiile glandulare. În afara participării la transmiterea sinaptică interneuronală sau neuro-efectoare, nucleotidele ciclice (cAMP și cGMP) induc, prin intermediul protein kinazelor și nucleoproteinelor reglatoare, sinteză de protein-enzime sau hormoni la nivel citoplasmatic (fig. 558). În cazul receptorilor alfa-adrenergici, mesagerul secund este reprezentat de IP_3 eliberator de Ca^{2+} intracelular.

20.13.2.3. **Mediația dopaminergică**

În afara calității de precursor imediat al noradrenalinei, dopamina îndeplinește și rol de mediator chimic al unor fibre simpatice periferice și, mai ales, centrale. În acest sens pledează atât histofluorescența specifică, cât și prezența receptorilor dopaminergici în cord, intestin, plămân, rinichi, splină, vasele deferente, vasele mezenterice, nucleii bazali și căile nigro-rubro-striate. Cantități mari de dopamină au fost identificate în plămâni, intestin, rinichi, corpusculul carotidian, splină și îndeosebi la nivelul sistemului extrapiramidal. Ca mediator chimic, dopamina se eliberează în timpul stimulării fibrelor simpatice din diversele țesuturi, printr-un mecanism calciu-dependent similar cu cel al eliberării de adrenalină și noradrenalină. Acțiunea sa periferică se exercită asupra a două tipuri de receptori: D_1 — în teritoriul postsinaptic, și D_2 — presinaptic. Primii au fost denumiți și musculotropi sau $delta_1$, iar ceilalți — neurotropi sau $delta_2$. Prin intermediul receptorilor D_1 ($delta_1$) postsinaptici, dopamina provoacă efecte miorelaxante generale, mai slabe însă decât ale adrenalinei și noradrenalinei.

La nivelul aparatului cardio-vascular, dopamina se comportă ca un agonist de tip $beta_1$-adrenergic, crescând forța de contracție fără să producă tahicardie. Deși presiunea sistolo-diastolică crește moderat, rezistența periferică în teritoriul splanhnic scade, restabilind fluxul sanguin renal, filtrarea glomerulară și excreția sodiului în cazurile de insuficiență a acestora. De aici, utilitatea dopaminei în combaterea șocului cardiogen, traumatic sau hipovolemic. Prin receptorii D_2 presinaptici, dopamina inhibă la nivel ganglionar eliberarea noradrenalinei de către terminațiile simpatice postganglionare. Efectele inhibitoare ganglionare au fost clasificate în cAMP-dependente, de lungă durată, și cAMP-independente, de scurtă durată.

La nivelul căilor dopaminergice centrale s-au descris, de asemenea, două tipuri de receptori: excitatori și inhibitori. Receptorii excitatori sunt situați presinaptic în nucleii bazali, iar cei inhibitori au localizare difuză, cu rol frenator asupra mediației colinergice centrale excitatoare. Stimularea lor de către dopamină contribuie la reglarea activității sistemului locomotor. Deficitul de dopamină din căile nigro- și rubro-striate determină rigiditatea și tremorul parkinsonian. Acestea beneficiază de tratamentul cu l-DOPA, ca precursor al dopaminei.

Mediaţia dopaminergică pare implicată şi în comportamentul psiho-afectiv, prin mecanisme neuro-umorale insuficient cunoscute. Sigur este că unele antipsihotice (haloperidolul) blochează transmiterea dopaminergică centrală.

20.13.2.4. **Alte substanţe mediatoare**

Numeroase alte substanţe (serotonina, histamina, GABA, acidul glutamic, glicina, substanţa P, peptidele opioide etc.) îşi dispută în prezent candidatura la mediaţia chimică excitatoare şi inhibitoare. În afară de acetilcolină şi catecolamine, nici una din aceste substanţe biologic active nu satisface toate condiţiile mediaţiei chimice (substanţa trebuie să existe şi să se elibereze de la nivelul terminaţiilor presinaptice; prezenţa enzimelor necesare sintezei în teritoriul presinaptic şi inactivării lor în apropierea fantei sinaptice; acţiunea la nivel postsinaptic să apară la doze mici şi să fie identică cu a stimulării presinaptice). Dacă rolul de mediator al GABA, acidului glutamic sau substanţei P este în prezent admis, histamina şi serotonina par să îndeplinească mai mult rol de modulatori ai activităţii neuronale vegetative decât de mediatori chimici propriu-zişi. Împreună cu polipeptidele vasoactive (plasmakinine, VIP, angiotensină) şi prostaglandinele, ele fac parte din categoria factorilor autacoizi sau a hormonilor locali, secretaţi de sistemul endocrin difuz (APUD). Detalii asupra lor au fost prezentate la capitolul Hormoni locali.

De precizat că distincţia clasică între mediatori şi hormoni, ca transportori de informaţii, a început să se estompeze odată cu constatarea că aceeaşi substanţă poate îndeplini roluri diferite de mediator chimic, cotransmiţător sau modulator sinaptic, în funcţie de particularităţile morfo-chimice ale receptorilor membranari. Dopamina, de exemplu, acţionează ca mediator chimic în tubul digestiv şi căile nigro-striate, dar devine neurohormon în hipotalamus, unde face oficiul de factor inhibitor al eliberării de prolactină din hipofiza anterioară (Phomer, 1977). În timp ce mediatorii chimici modifică excitabilitatea membranei postsinaptice prin alterarea specifică a conductanţei ionice, modulatorii nu pot schimba potenţialul electric membranar prin ei înşişi, ci necesită prezenţa unui neurotransmiţător de tip depolarizant (activator) sau hiperpolarizant (inhibitor).

20.13.2.5. **Cotransmiţători şi modulatori vegetativi**

Un mare număr de dovezi experimentale pledează în ultimii ani în favoarea transmiterii neuro-umorale duble sau chiar triple. În sprijinul unui asemenea punct de vedere vine mediaţia chimică, atât adrenergică cât şi colinergică, a unor neuroni simpatici, constatată histo-chimic şi microscopelectronic, pe culturi de celule unice preluate din ganglionul simpatic cervical superior şi alte formaţiuni simpatico-adrenergice periferice. Recent, s-a demonstrat prezenţa unui neuropeptid, denumit NPY (neuropeptidul Y), în veziculele sinaptice ale terminaţiilor simpatice, eliberat împreună cu noradrenalina în timpul stimulării acestora. Peptidul NPY

prelungeşte în timp efectele vasoconstrictoare ale noradrenalinei. La rândul său, medulosuprarenala conţine mari cantităţi de Met-enkefalină alături de adrenalină. În cazul terminaţiilor postganglionare parasimpatice, s-a demonstrat coexistenţa peptidului VIP (peptidul intestinal vasoactiv) împreună cu acetilcolina. Pe plan funcţional s-a stabilit că VIP eliberat odată cu acetilcolina potenţează acţiunile acesteia, contribuind la producerea vasodilataţiei rezistente la atropină în cazul glandelor salivare. Nu este exclus ca, în afara VIP, să participe şi alte substanţe necolinergice, cu rol de cotransmiţător, la producerea vasodilataţiei rezistente la atropină, cum sunt kininele plasmatice sau purinele. Sigură este, deocamdată, participarea cotransmiţătorilor peptidergici de tipul celor mai sus menţionaţi. Dovezi pentru o participare purinergică există încă din 1975 atât în cazul transmiterii chimice colinergice, cât şi al celei adrenergice. Mai mulţi autori au arătat că ATP este depozitat şi eliberat din butonii sinaptici împreună cu acetilcolina în timpul stimulării nervilor colinergici.

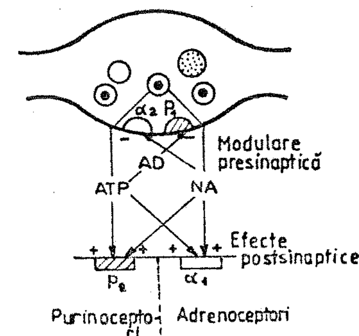


Fig. 559. Modularea purinergică a mediaţiei chimice simpatico-adrenergice.

Atât ATP, cât şi produsul său de inactivare, adenozina, inhibând intrarea calciului prin canalele membranare voltaj-dependente, reduc eliberarea acetilcolinei de la nivelul butonului sinaptic şi limitează în timp efectele postsinaptice ale acesteia.

La rândul lor, terminaţiile simpatice eliberează, de asemenea, derivaţi purinici (ATP şi adenozină) alături de noradrenalină, la nivelul sinapselor neuro-efectoare. Fiind cotransmiţători, aceştia îndeplinesc fie rol modulator asupra descărcărilor presinaptice de noradrenalină, fie de factori energogeni necesari sintezei, acumulării şi menţinerii mediatorului în interiorul butonilor terminali sub formă de granule sau vezicule sinaptice. Neuromodularea purinergică a mediaţiei adrenergice este ilustrată în fig. 559.

În teritoriul presinaptic, adenozina inhibă prin intermediul receptorilor purinergici P_1 eliberarea noradrenalinei, împreună cu receptorii alfa$_2$-adrenergici, iar în teritoriul postsinaptic, aceasta acţionează în sens activator prin receptorii purinergici P_2, potenţând efectele alfa$_1$-adrenergice.

20.13.2.6. **Fibre vegetative non-adrenergice şi non-colinergice**

Aceste fibre au fost puse în evidenţă la nivelul plexurilor enterice, al coronarelor, căilor urinare şi respiratorii, cu ajutorul metodelor histo-fluorescente şi electro-fiziologice moderne. Microscopoelectronic, acestea

conţin vezicule opace, mari, quinacrin-pozitive, de 1 000—1 200 Å, la nivelul butonilor sinaptici. Ele au fost denumite de Burnstock (1979) fibre purinergice, întrucât folosesc ca mediatori chimici ATP şi, mai ales, produsul de degradare a acestuia — adenozina. Ca derivaţi purinici, aceştia îndeplinesc toate cele cinci criterii ale mediaţiei chimice (sinteză şi depunere în terminaţiile nervoase, eliberare în timpul stimulării, mimarea răspunsului postsinaptic de către substanţa injectată, prezenţa enzimelor care inactivează emiţătorul şi influenţarea prin droguri a răspunsului determinat fie de excitarea nervoasă, fie de substanţele respective). Acţiunea ATP şi a adenozinei se exercită asupra a două tipuri de receptori specifici, P_1 şi P_2, atât în teritoriul postsinaptic, cât şi presinaptic, ca entităţi distincte sau alături de receptorii adrenergici şi colinergici. Blocarea acestora poate fi realizată cu metilxantine de tipul teofilinei, eufilinei şi cafeinei, în cazul receptorilor P_1, sau cu chinidină, fentolamină şi alte imidazoline, în cazul receptorilor de tipul P_2. Ambele răspunsuri sunt potenţate de către dipiridamol, prin mecanismul inhibării procesului de captare *(uptake)* a adenozinei.

Ca şi în cazul mediatorilor chimici clasici, derivaţii purinici par a îndeplini la nivelul diverselor teritorii sinaptice rol dublu, atât de mediatori, cât şi de cotransmiţători, cu acţiune modulatoare asupra fenomenelor electro-chimice neuro-efectoare. Pe plan funcţional, s-a stabilit că adenozina deprimă manifestările electrice membranare prin creşterea conductanţei la K^+. Ca modulator al mediaţiei chimice simpatico-parasimpatice, adenozina, rezultată din degradarea rapidă a ATP, inhibă eliberarea indusă neurogen de noradrenalină şi acetilcolină.

20.13.3. FUNCŢIILE SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Funcţiile sistemului nervos vegetativ sunt de autoreglare şi coordonare reflexă a activităţii organelor efectoare contractile şi secretoare, în vederea menţinerii în limite normale a constantelor biologice şi adaptării organismului la condiţiile variabile impuse de mediul extern sau intern.

Contrar muşchiului striat, ca principală structură somatică care declanşează contracţii musculare reflexe sau voluntare şi care degenerează, devenind incapabil de contracţie după denervare, musculatura netedă a organelor efectoare ale sistemului nervos vegetativ îşi continuă activitatea bazală după suprimarea inervaţiei extrinseci, datorită plexurilor mienterice viscerale prevăzute cu automatism propriu. Deşi activitatea de fond persistă, reacţiile de adaptare la condiţiile impuse de mediul ambiant, exprimate prin fenomene de predominanţă simpatică sau parasimpatică, devin deficitare sau chiar imposibile. De exemplu, accelerarea bătăilor cardiace, creşterea glicemiei şi a fluxului sanguin la nivelul musculaturii striate, caracteristice reacţiilor de apărare şi adaptare, nu mai apar la animalul simpatectomizat. Diferite alte forme de suprasolicitare, începând cu efortul fizic şi sfârşind cu stresul psiho-emoţional, evidenţiază, de asemenea, incapacitatea organismului de a reacţiona normal. Cele două componente eferente ale sistemului nervos organo-vegetativ, deşi provin din teritorii diferite ale axului cerebro-spinal, asigură inervaţia dublă şi antagonistă a majorităţii viscerelor, în vederea autoreglării activităţii lor contractile sau secretorii şi întreţinerii echilibrului dinamic al funcţiilor respective.

În general, efectele stimulării simpatice sunt de sens opus celor produse de excitarea parasimpaticului. Dacă una din componente exercită prin veriga chimică mediatoare acţiuni inhibitoare asupra unui organ oarecare, cealaltă componentă provoacă răspunsuri inverse din partea organului interesat. Acolo unde mediatorul adrenergic este stimulator, cel colinergic acţionează în sens inhibitor, şi invers. Regula nu are valoare absolută, întrucât antagonismul simpatic-parasimpatic nu este în unele cazuri adevărat, ci devine interstimulant sau se transformă în veritabil sinergism. Este cazul atât al mediaţiei colinergice ganglionare simpatice, ca modalitate de declanşare a verigii adrenergice postganglionare, cât şi cel al inervaţiei simpatice a glandelor sudoripare, care acţionează prin intermediul acetilcolinei. În plus, câteva teritorii efectoare având numai inervaţie simpatică (membrană nictitantă, vasele cutanate şi musculare) sau parasimpatică (insulele Langerhans) îşi modifică activitatea în funcţie de tonusul centrilor respectivi. Printr-un astfel de mecanism se realizează reacţiile vasomotorii periferice de origine centrală, producătoare de paloare sau roşeaţă a tegumentelor, de tipul eritemului pudic, precum şi dereglarea neuro-reflexă centrală a secreţiei de insulină, produsă de fenomenele de predominanţă vagală.

Răspunsurile organelor efectoare la stimularea nervilor simpatico-adrenergici şi parasimpatici (colinergici) sunt rezumate în tabelul XLI.

TABELUL XLI

Răspunsul organelor efectoare la impulsurile nervoase vegetative

Organele efectoare	*Impulsuri adrenergice*		*Impulsuri colinergice*
	Tip de receptor	*Răspunsuri*	*Răspunsuri*
1	2	3	4
Ochi			
Muşchi radial, iris	α_1	Contracţie (midriază) ++	—
Sfincter irian		—	Contracţie (mioză) +++
Muşchi ciliari	β	Relaxare pentru vederea la distanţă +	Contracţie pentru vederea de aproape +++
Cord			
Nod sino-atrial	β_1	Creşterea frecvenţei cardiace ++	Scăderea frecvenţei cardiace; oprire vagală +++

TABELUL XLI *(continuare)*

1	2	3	4
Atrii	β_1	Creşterea contractilităţii şi a vitezei de conducere ++	Scăderea contractilităţii (de obicei) şi creşterea vitezei de conducere ++
Nod atrio-ventricular	β_1	Creşterea automatismului şi a vitezei de conducere ++	Scăderea vitezei de conducere; bloc atrio-ventricular +++
Sistem His-Purkinje	β_1	Creşterea automatismului şi a vitezei de conducere +++	Efect scăzut
Ventricule	β_2	Creşterea contractilităţii, a vitezei de conducere, a automatismului şi a ritmului *pacemaker*-ilor idioventriculari +++	Uşoară scădere în contractilitate (după unii autori)
Arteriole			
Coronare	α, β_2	Constricţie +; dilatare ++	Dilatare ±
Piele şi mucoase	α	Constricţie +++	Dilatare
Muşchi scheletici	α, β_2	Constricţie ++; dilatare ++	Dilatare +
Cerebrale	α	Constricţie (uşoară)	Dilatare
Pulmonare	α, β_2	Constricţie +; dilatare	Dilatare
Viscere abdominale; renale	α_1, β_2	Constricţie +++; dilatare +	—
Glande salivare	α	Constricţie +++	Dilatare ++
Vene (sistemice)	α_1, β_2	Constricţie ++; dilatare ++	—
Plămân			
Muşchi bronşici	β_2	Relaxare +	Contracţie ++
Glande bronşice	α_1	Inhibiţie	Stimulare +++
Stomac			
Motilitate şi tonus	α_2, β_2	Scădere (de obicei) +	Creştere +++
Sfinctere	α	Contracţie (de obicei) +	Relaxare (de obicei) +
Secreţie		Inhibiţie (?)	Stimulare +++
Intestin	α_1, β_1, β_2		
Motilitate şi tonus		Scădere +	Creştere +++
Sfinctere		Contracţie (de obicei) +	Relaxare (de obicei) +
Secreţie		Inhibiţie (?)	Stimulare ++
Veziculă biliară şi căi biliare	β_2	Relaxare +	Contracţie +
Rinichi	β_2	Secreţie de renină ++	—

TABELUL XLI *(continuare)*

1	2	3	4
Vezică urinară			
Detrusor	β	Relaxare (de obicei) +	Contracţie +++
Trigon şi sfincter	α	Contracţie ++	Relaxare ++
Ureter			
Motilitate şi tonus	α	Creştere (de obicei)	Creştere (?)
Uter	α, β_2	Gravid: contracţie (α) + Negravid: relaxare (β_2)	Variabil
Organe genitale masculine	α	Ejaculare +++	Erecţie +++
Piele			
Muşchi piloerectori	α	Contracţie ++	—
Glande sudoripare	α	Secreţie localizată +	Secreţie generalizată +++
Capsulă splenică	α, β_2	Contracţie +++; relaxare +	—
Medulosuprarenală	—	—	Secreţie de adrenalină şi noradrenalină
Ficat	α, β_2	Glicogenoliză, gluconeogeneză +++	Sinteză de glicogen +
Pancreas	α	Secreţie scăzută +	Secreţie ++
Acini	α_2	Secreţie scăzută +++	—
Insule (celule)	β_2	Secreţie crescută +	—
Celule adipoase	α, β_1	Lipoliză +++	—
Glande salivare	α_1	Secreţie de apă şi potasiu +	Secreţie de apă şi potasiu +++
	β	Secreţie de amilază +	
Glande lacrimale	—	—	Secreţie +++
Glande nazo-faringiene	—	—	Secreţie ++
Glandă pineală	β	Sinteză de melatonină	—
Hipofiză posterioară	β_1	Secreţie de ADH	—

Din tabel reiese că stimularea colinergică determină la nivelul unor organe efecte inhibitoare, iar, din partea altora, răspunsuri excitatoare. La fel, simpaticul adrenergic apare uneori stimulator, alteori inhibitor. Sensul reacţiilor vegetative simpatico-parasimpatice este imprimat atât

de mediatorii chimici eliberați și receptorii membranari asupra cărora aceștia acționează, cât și de particularitățile fizico-chimice și metabolice ale celulelor efectoare din teritoriul respectiv.

În paragraful anterior s-a arătat că efectele de un tip sau altul ale stimulării simpatico-parasimpatice au la bază procese neuro-umorale complexe, de eliberare fie a acetilcolinei, fie a catecolaminelor ca primi mesageri, dublate de acțiunea lor asupra organelor efectoare prin intermediul receptorilor membranari colinergici și adrenergici. Aceștia imprimă, în ultimă instanță, sensul răspunsurilor induse de stimularea simpatică și parasimpatică la nivelul diverselor țesuturi și organe.

În timp ce sistemul nervos simpatic intensifică activitatea organelor implicate în reacțiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop, parasimpaticul activează funcțiile viscerelor participante la procesele anabolice de refacere și restabilire a echilibrului, de tip trofotrop (Hess, 1925). Asupra inimii, de exemplu, simpaticul acționează în sens excitator, intensificând toate funcțiile mușchiului cardiac (forță de contracție, frecvență, conducere) prin mecanism beta-adrenergic, pentru a crește aportul de sânge și substanțe nutritive în teritoriul suprasolicitat. Prin același mecanism stimularea nervilor simpatici ai inimii provoacă dilatația coronarelor, în vederea asigurării unui flux sanguin adecvat nevoilor nutritive crescute ale cordului în stare de hiperactivitate. Concomitent, activarea adreno-simpatică dilată musculatura bronșică, pentru a ușura schimburile de gaze dintre organism și mediu. Efectele inverse ale excitării simpaticului toracic asupra inimii și căilor respiratorii nu au încă o explicație satisfăcătoare. Ele țin, desigur, de proprietățile morfo-chimice ale musculaturii celor două teritorii efectoare.

Fiind organe dublu inervate, atât cordul, cât și căile respiratorii inferioare prezintă reacții de sens opus în cazul stimulării parasimpatice. Predominanța vagală se însoțește de deprimarea activității ritmice a inimii și de bronhoconstricție. Oprirea cordului produsă de excitarea electrică a vagului este însă de scurtă durată, datorită fenomenului de scăpare ventriculară *(escape)*, care face ca mușchiul cardiac să-și reia activitatea contractilă în plină stimulare vagală. Natura sa pare a fi adrenergică, deoarece nu mai apare la animalul cu cordul spoliat de catecolamine, prin rezerpină. În timp ce vagul influențează indirect circulația, prin acțiunea sa cardioinhibitoare, simpaticul joacă un rol hotărâtor în menținerea tonusului vascular general. Prezența fibrelor simpatice vasoconstrictoare atât la nivelul arterelor mici și mijlocii, cât și în sectorul venos al arborelui vascular asigură adaptarea circulației la nevoile locale și generale ale organismului, în funcție de tonusul centrilor vasomotori și de conținutul în cataboliți acizi ai sângelui. Ori de câte ori presiunea sistemică are tendință la scădere, se produc reacții neuro-reflexe compensatoare, cu participarea predominantă a nervilor simpatico-adrenergici. Acțiunea locală vasoconstrictoare a noradrenalinei eliberate este potențată de lansarea concomitentă în circulație a adrenalinei din glanda medulosuprarenală, sub influența impulsurilor sosite de la centrii vasomotori pe calea marelui splanhnic.

În afara acțiunii simpaticomimetice bine cunoscute, adrenalina provoacă efecte hiperglicemiante, atât directe, rezultate din intensificarea glicogenolizei hepatice, cât și indirecte, prin intermediul complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, eliberator de ACTH și glucocorticoizi. Stimulând indirect secreția de hormoni glucocorticoizi, adrenalina circulantă intensifică fenomenul de gluconeogeneză, în vederea refacerii substratului metabolic necesar combustiilor tisulare. Activarea complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal de către adrenalină constituie, de altfel, una din modalitățile principale de antrenare a verigii neuro-endocrino-metabolice la reacțiile ergotrope, nespecifice, de apărare, încadrate de Selye (1946) în sindromul general de adaptare.

Contrar sistemului adreno-simpatic, care acționează în sens catabolizant și consumptiv, parasimpaticul intervine în sens invers, anabolizant. Efectele de tip anabolic și trofotrop ale stimulării parasimpatice sunt mai evidente în teritoriul subdiafragmatic și îndeosebi la nivelul tractului digestiv. La acest nivel, simpaticul este inhibitor și parasimpaticul devine stimulator. În timp ce motilitatea și secrețiile gastro-intenstinale sunt activate, respirația și ritmul cardiac scad. La nivelul ficatului, parasimpaticul determină glicogenopexie. Vagotonia din timpul digestiei și somnului favorizează astfel procesele de asimilare și refacere a rezervelor energetice.

Organele excretoare (vezică, uretere) își intensifică, de asemenea, motilitatea sub influența excitării parasimpatice. Uterul reacționează variabil, după cum este în stare de graviditate sau vacuitate și, bineînțeles, în funcție de stadiile ciclului estral.

Glandele sudoripare, splina și membrana nictitantă, deși au numai inervație simpatică, reacționează prin contracție atât la substanțele adrenergice, cât și la cele colinergice. La rândul său, pupila se dilată sub influența simpaticului și se micșorează în timpul excitării parasimpatice.

Din exemplele date, rezultă că activitatea multora din organele prevăzute cu funcții vegetative este sub influența modulatoare a inervației simpatico-parasimpatice. Rolul nervilor vegetativi este, deci, hotărâtor și indispensabil nu atât în declanșarea răspunsului, ca în cazul inervației motorii somatice, cât mai ales în reglarea, coordonarea și adaptarea activității organelor efectoare prevăzute cu funcții vegetative la nevoile de moment ale individului. În modul acesta, componenta vegetativă a sistemului nervos asigură răspunsurile neuro-umorale și endocrino-metabolice adecvate necesităților, permițând organismului să se adapteze la noile condiții și să se comporte ca un tot unitar. Prin același mecanism al reacțiilor neuro-endocrino-metabolice de reglare și control se realizează autoreglarea circulației, respirației, digestiei, excreției, temperaturii corporale și a diverselor metabolisme, asigurând stabilitatea mediului intern, semnalată inițial de Cl. Bernard (1878) și denumită ulterior homeostazie (Cannon, 1932). La baza proceselor homeostazice stau fenomene adaptative de predominanță simpatică sau parasimpatică, produse prin stimularea neuro-reflexă a structurilor vegetative centrale, care — după cum se știe — scapă total sau parțial controlului conștient al scoarței cerebrale.

Este cazul reflexelor somato-vegetative: respirator, vasomotor, pupilar, salivar, faringian, vezical, genital etc.

Reacţiile neuro-vegetative compensatoare de autoreglare şi control al funcţiilor de întreţinere ale organismului sunt precedate de procese complexe de integrare şi prelucrare a informaţiilor sosite pe căile aferente la nivelul centrilor organo-vegetativi din axul cerebro-spinal. În afara rolului său efector, sistemul nervos vegetativ îndeplineşte, astfel, un important rol integrativ la nivel central, care va fi discutat în continuare.

20.13.3.1. **Rolul integrativ al sistemului nervos vegetativ**

Sistemul nervos vegetativ coordonează şi adaptează pe cale nervoasă şi umorală activitatea tuturor organelor implicate în menţinerea echilibrelor dinamice ale funcţiilor vitale. Dacă la periferie căile, locul şi modul de acţiune al structurilor nervoase vegetative sunt relativ distincte, la nivelul intranevraxial au loc fenomene de implicare somato-vegetativă de o complexitate deosebită. Cercetările histo-chimice şi electro-fiziologice efectuate în ultimele decenii au precizat că elementele vegetative din formaţiunea reticulată (FR) a trunchiului cerebral, diencefal, rinencefal şi scoarţa cerebrală se găsesc morfologic şi funcţional în strânsă legătură cu structurile somatice, realizând integrarea complexă a funcţiilor organo-vegetative cu cele ale vieţii de relaţie.

În prezent, dispunem de un volum impresionant de date analitice, referitoare atât la reprezentarea vegetativă nevraxială, cât şi la distribuţia mediaţiei chimice colinergice şi adrenergice centrale. Mediaţia colinergică reprezintă, după Laget (1970), aproximativ 80% în talamus şi nucleul caudat, 75% în cerebel, 35% în trunchiul cerebral şi 30% în neocortex. La rândul său, mediaţia adrenergică predomină la nivelul formaţiunii reticulate mezencefalo-diencefalice, iar cea serotoninergică în hipotalamus şi rinencefal. Prin procese enzimo-chimice insuficient cunoscute, structurile vegetative cerebro-spinale au capacitatea de a integra şi prelucra informaţiile primite atât pe calea sensibilităţii specifice talamo-corticale, cât şi prin intermediul aferenţelor nespecifice ale formaţiunii reticulate (FR), în vederea elaborării reacţiilor compensatorii, de adaptare a funcţiilor somato-vegetative la condiţiile impuse de mediul extern sau intern.

Componenta vegetativă centrală este reprezentată de centrii şi căile nervoase simpatice şi parasimpatice, existente de-a lungul întregului nevrax, de la scoarţa cerebrală şi până la măduva sacrată. După Hermann şi Cier (1970), centrii nervoşi vegetativi sunt de două feluri: de comandă şi de integrare. Primii sunt localizaţi în măduvă, bulb şi mezencefal, iar ceilalţi în FR, hipotalamus, talamus şi scoarţa cerebrală. Ei realizează trei modalităţi de integrare, al căror scop comun este de a armoniza funcţiile vitale şi a asigura echilibrele fizice, chimice indispensabile homeostaziei.

Integrarea vegetativă propriu-zisă se realizează cu participare exclusivă simpatico-parasimpatică prin mecanismul antagonismului interstimulant, descris altădată de Danielopolu (1954). Tipic din acest punct de vedere este cazul autoreglării presiunii sanguine.

Cea de a doua formă de integrare este integrarea somato-vegetativă realizată prin interpătrunderea uneia sau a mai multora din funcţiile vegetative cu manifestări ale vieţii de relaţie. Această formă apare cu atât mai complexă, cu cât structurile nervoase care o realizează sunt mai diferenţiate, atingând cel mai înalt grad la nivelul scoarţei cerebrale, locul proceselor de înaltă diferenţiere şi integrare.

Prezenţa centrilor vegetativi în imediata vecinătate a ariilor somatice şi asociative corticale asigură apariţia reacţiilor reflexe vegetative necesare pregătirii şi desfăşurării în limite normale a diferitelor forme de activitate cerebrală. Prin acest mecanism, contracţia musculaturii striate, de pildă, ca manifestare somatică, se însoţeşte de vasodilataţie locală şi aport sanguin crescut, chiar de la începutul activităţii contractile a muşchiului. Tulburările vasomotorii asociate hemiplegiei de origine corticală sunt, de altfel, clasice, iar modificările pupilare şi lăcrimarea din timpul stimulării zonei motorii a muşchilor extrinseci ai ochiului sunt bine cunoscute.

După Guyton (1966), atât cortexul motor, cât şi cel premotor ar elabora, în urma integrării şi prelucrării aferenţelor senzoriale specifice şi nespecifice sosite la scoarţă, nu numai răspunsuri somatice, ci şi vegetative. Excitarea electrică a girusului sigmoid anterior, de exemplu, provoacă efecte presoare şi tahicardie de natură adreno-simpatică, în timp ce stimularea circumvoluţiei suprasilviene produce vasodilataţie, hipotensiune, apnee şi intensificarea motilităţii intestinale pe cale parasimpatică.

Numeroase alte arii corticale participă la procesele de integrare superioară somato-vegetativă, caracteristice scoarţei cerebrale. În ariile 6, 8 şi 9 ale cortexului premotor, au fost puse în evidenţă grupe de celule nervoase vegetative implicate în reglarea digestiei, sudaţiei şi secreţiei urinare, a căror scoatere din funcţiune determină accelerarea tranzitului intestinal, hiperhidroză şi tulburări de micţiune. La rândul său, contracţia detrusorului şi relaxarea sfincterelor este sub controlul centrilor vezicali din lobul paracentral. Un centru stimulator al contracţiilor uterine a fost găsit în partea internă a cortexului motor. Efecte inverse, de inhibare a activităţii sexuale, se obţin prin excitarea lobului piriform din rinencefal. Împreună cu nucleii amigdalieni, acesta reglează activitatea organelor sexuale şi comportamentul alimentar. În timp ce ablaţia lobului piriform determină hipersexualitate, stimularea amigdalei atrage după sine ingestie de alimente, asemănătoare cu cea produsă de excitarea lobilor olfactivi.

Aceste câteva exemple demonstrează că ariile vegetative corticale sunt implicate profund în integrarea şi coordonarea diferitelor forme de activitate somato-vegetativă.

Controlul cortical al funcţiilor vegetative şi psiho-emoţionale se exercită însă prin intermediul centrilor organo-vegetativi diencefalo-mezen-

cefalici și bulbo-medulari. Locul de primă importanță din acest punct de vedere revine hipotalamusului. Ca principal centru subcortical de integrare vegetativă, hipotalamusul primește informații din întreg organismul, care determină, după caz, fie răspunsuri somato-vegetative motorii sau psiho-afective, fie diferite reacții neuro-endocrine, cu participarea obligatorie a hipotalamusului antero-median, ca loc de formare a factorilor eliberatori ai celor șapte hormoni adenohipofizari.

Interrelațiile neuro-endocrine constituie cea de a treia formă de integrare vegetativă. Majoritatea aferențelor senzoriale specifice și nespecifice influențează (prin intermediul FR și al complexului hipotalamo-hipofizar) secreția glandei hipofize, prin mecanismul activării sau inhibării factorilor de eliberare a tropilor hipofizari, cu răsunet funcțional corespunzător la nivelul glandelor și organelor-țintă. La rândul lor, produșii de secreție ai principalelor glande endocrine controlează activitatea secretorie a hipofizei, prin același mecanism al afectării *releasing*-factorilor de origine hipotalamică, în vederea restabilirii echilibrului. Tipic este cazul ACTH, stimulator al secreției de glucocorticoizi, a cărui lansare în circulație este inhibată de excesul de cortizon sau hidrocortizon circulant, ca urmare a blocării factorului eliberator respectiv din hipotalamus.

Fenomene similare de autoreglare a tropilor hipofizari, cu participarea produșilor de secreție ai glandelor-țintă, pe de o parte, și a factorilor eliberatori hipotalamici, pe de alta, au fost descrise pentru toți hormonii hipofizei anterioare.

Revenind la reacțiile somato-vegetative de natură hipotalamică, este de subliniat că, în timp ce ajustările vasomotorii, sudorale și hidroelectrolitice din termoreglare se realizează pe cale vegetativă simpatico-parasimpatică, frisonul termic este o manifestare pur somatică. La rândul său, comportamentul alimentar controlat de centrii foamei din hipotalamusul lateral antrenează, de asemenea, ambele sectoare ale sistemului nervos. În strânsă conexiune morfo-funcțională cu nucleii simpatici din hipotalamusul posterior se găsesc centrii ergotropi vasoconstrictori, cardioacceleratori și termogenetici. Excitarea lor directă sau reflexă declanșează o gamă variată de fenomene de predominanță simpatică, reprezentate de tahicardie, hipertensiune, midriază și hiperglicemie, însoțite de reacții motorii și afective de agresivitate. Fenomene similare produc descărcările brutale de adrenalină, care, străbătând cu ușurință bariera hemato-encefalică numai la nivelul hipotalamusului posterior, provoacă stimularea FR diencefalice ascendente, din care acesta face parte și, prin intermediul ei, activarea scoarței cerebrale.

Hipotalamusul anterior este, din contră, sediul centrilor trofotropi de natură parasimpatică, prevăzuți cu proprietăți vasodilatatoare termolitice și neurosecretoare. Excitarea osmoreceptorilor Verney, din imediata vecinătate a nucleului supraoptic, de către presiunea osmotică crescută a plasmei sanguine determină, pe plan somatic, actul comportamental adecvat procurării și ingestiei de apă, iar, pe plan vegetativ, hipersecreția de hormon antidiuretic în hipotalamusul anterior, care este depozitat doar în retrohipofiză, în vederea lansării în circulație, la nevoie, și restabilirii echilibrului osmotic prin antidiureză. Acesta este un alt exemplu de integrare și activitate somato-vegetativă și endocrină conjunctă, realizată cu participarea obligatorie a hipotalamusului.

Strâns legată morfologic și funcțional de hipotalamus este FR a trunchiului cerebral, al cărei rol integrativ este, de asemenea, bine cunoscut. Prezența centrilor organo-vegetativi în feutrajul polineuronal al căilor nespecifice aferente și eferente reticulare asigură condiții optime de integrare a informațiilor sosite pe cale nervoasă sau umorală, în vederea elaborării reacțiilor comportamentale și vegetative corespunzătoare.

De menționat că, cu cât coborâm spre bulb și măduvă, cu atât rolul de integrare și control neuro-reflex al funcțiilor somato-vegetative este mai limitat. Dacă la nivelul mezencefalic componenta somatică este încă suficient de pronunțată, în cazul reflexelor oculocefalogire, reglarea circulației cu ajutorul centrilor vasomotori bulbari se realizează prin mecanisme neuro-reflexe exclusiv vegetative.

Homeostazia circulatorie este, de exemplu, după cum se știe, consecința reacțiilor reflexe neuro-umorale compensatoare, determinate de variațiile în plus sau în minus ale presiunii și gazelor sanguine. Detectarea acestor variații se face prin zonele reflexogene sino-carotidiană și endocardo-aortică, ale căror elemente sensibile la modificările presionale și de compoziție a sângelui fac oficiul de traductor al semnalelor preso- și chemoreceptoare în influx nervos. În condiții normale, atât hipo-, cât și hipertensiunea de la nivelul zonelor reflexogene provoacă reacții reflexe de sens invers, în vederea restabilirii echilibrului tensional. Modificând frecvența cardiacă și tonusul vascular, aceste reacții afectează ambii factori implicați în menținerea și adaptarea presiunii sanguine la necesități. Ori de câte ori presiunea cu care sângele circulă prin vasele mari are tendință la scădere, se produc fenomene de predominanță simpatică, reprezentate de tahicardie și vasoconstricție care, crescând debitul cardiac și rezistența periferică, corectează prompt tulburarea circulatorie. Prin acest mecanism neuro-reflex, se evită scăderea presiunii sanguine în timpul trecerii de la clino- la ortostatism, precum și prăbușirile brutale de tensiune în cazul hemoragiilor mici și mijlocii. Dacă, din contră, presiunea cu care sângele ajunge la nivelul zonelor reflexogene depășește valorile normale, apar reacții reflexe de natură parasimpatică, de tip cardioinhibitor și vasodilatator. În modul acesta, presiunea reglează presiunea, așa cum spunea Morat, prin mecanismul conexiunii inverse, al reacțiilor de *feed-back*, iar creșterile din timpul efortului fizic, emoțiilor și suprasolicitărilor neuro-psihice sunt reduse la minimum.

Acestea sunt doar câteva din exemplele ce se pot da, privind rolul integrativ al sistemului nervos vegetativ. Celelalte aspecte ale autoreglării și adaptării funcțiilor vegetative la solicitările din afara și din interiorul organismului, prin mecanisme neuro-reflexe centrale, au fost prezentate la capitolele consacrate reglărilor neuro-umorale ale marilor funcții.

20.14. MODALITĂŢI DE FUNCŢIONARE A SISTEMULUI NERVOS

Cei aproximativ 10^{12} neuroni, ca unităţi structurale, genetice şi funcţionale ale ţesutului nervos, dublaţi de un număr aproximativ de 10 ori mai mare de celule gliale, sunt prevăzuţi cu capacitatea de recepţie, conducere, stocare, integrare şi prelucrare de informaţii, în vederea elaborării de reacţii reflexe somato-vegetative, somatice voluntare, comportamentale sau ideative. Dispuşi sub formă de reţele, circuite sau agregate neuronale, ei intră în construcţia căilor aferente senzitivo-senzoriale, a centrilor nervoşi şi a căilor eferente somatice şi vegetative.

La baza funcţiilor diferenţiate ale acestora stau particularităţile morfofuncţionale şi neuro-chimice menţionate în capitolul consacrat noţiunilor de fiziologie neuronală. Ele asigură transmiterea unidirecţională a informaţiilor specifice preluate de la nivelul organelor de simţ, suprafeţei corporale, viscerelor, zonelor reflexogene sau altor teritorii receptoare la centrii de integrare şi răspuns reflex sau voluntar. Stimularea zonelor receptoare poate determina o reacţie imediată sau întârziată, ca urmare a stocării informaţiei respective, pentru o durată variabilă, la nivelul centrilor nervoşi, până la eliberarea răspunsului. Releele sinaptice impun nu numai sensul unic al semnalelor în sistemul nervos, ci realizează şi prelucrarea şi modularea lor, facilitând sau inhibând transmiterea informaţiei de la un neuron la altul. Răspunsul elaborat de către centrii nervoşi somatici sau vegetativi ajunge la organele efectoare pe cale nervoasă somato-vegetativă, determinând fie contracţia musculaturii scheletice sau netede, fie secreţia unor glande exocrine sau endocrine. Cea mai simplă formă de activitate nervoasă este actul reflex.

20.14.1. ACTIVITATEA REFLEXĂ

Activitatea reflexă poate fi definită ca răspunsul specific involuntar la un stimul senzitivo-senzorial adecvat. Ea are la bază acte reflexe elementare, reprezentate în majoritatea cazurilor de o contracţie musculară sau secreţie glandulară. Actul reflex constă în transformarea unui stimul senzitivo-senzorial specific într-o reacţie efectoare motorie sau secretorie, fără participare conştientă. Conştienţa ia act doar de producerea reflexului.

Reacţiile reflexe pot fi înnăscute sau dobândite, prin condiţionare. Reflexele înnăscute sunt caracteristice speciei şi invariabile. Ele pot fi simple (monosinaptice, flexie, extensie etc.) sau complexe (polisinaptice, segmentare, intersegmentare etc.).

După tipul receptorilor implicaţi în declanşarea reacţiei, reflexele se împart în exteroceptive (tactile, termice, dureroase, vizuale, auditive etc.), proprioceptive (miotatice, osteo-tendinoase) sau interoceptive (baroceptoare, respiratorii, gastro-intestinale etc.).

Reflexele condiţionate se realizează prin asocierea unui stimul absolut (fundamental) cu un stimul indiferent. După un număr de asocieri, stimulul indiferent (condiţionat) determină acelaşi răspuns reflex ca şi excitantul absolut (necondiţionat), datorită conexiunii temporare realizate între focarele de excitaţie ale celor două căi aferente. Producerea reflexelor condiţionate necesită participarea etajelor superioare ale sistemului nervos central şi, mai ales, a scoarţei cerebrale.

Ansamblul neuronal implicat în realizarea unui act reflex poartă numele de arc reflex. Acesta leagă receptorul de efector prin intermediul centrilor reflecşi.

20.14.1.1. Arcul reflex

Arcul reflex elementar este format din următoarele cinci elemente componente:

- — receptorul specific diferenţiat sau simpla terminaţie nervoasă liberă;
- — unul sau mai mulţi neuroni senzitivi ai căii aferente;
- — centrul reflex intra- sau extranevraxial;
- — calea eferentă somatică sau vegetativă;
- — organul efector muscular sau secretor.

Ca şi actul reflex, arcul reflex este înnăscut, necesitând prezenţa şi integritatea tuturor elementelor sale constituente.

Cel mai simplu arc reflex este format din doi neuroni, unul senzitiv (aferent), cu corpul celular în ganglionul spinal, şi altul motor (eferent), cu sediul în coarnele anterioare ale măduvei spinării. Este cazul reflexelor monosinaptice sau miotatice (fig. 560). Majoritatea actelor reflexe se realizează cu participarea mai multor neuroni intercalari, prezentând o latenţă direct proporţională cu numărul acestora. Acestea sunt reflexele polisinaptice, ale căror conexiuni interneuronale fac posibile reacţiile necesare adaptării la mediu.

Spre deosebire de arcul reflex monosinaptic sau polisinaptic somatic, arcul reflex vegetativ prezintă şi un neuron ganglionar pe traiectul căii eferente. Acesta fragmentează calea eferentă în două segmente, unul preganglionar şi altul postganglionar. La nivelul sinapsei ganglionare are loc modularea impulsului eferent vegetativ şi concentrarea sau dispersia mesajului nervos, după cum aceasta se găseşte în apropiere sau la distanţă de organul efector. În general, articulaţia sinaptică între primul şi cel de-al doilea neuron al căii eferente vegetative are loc în imediata vecinătate a teritoriului efector, în cazul căii parasimpatice, şi la distanţă de acesta, în cazul eferenţelor simpatice. De aici, efectele mai difuze ale descărcărilor reflexe simpatice decât ale celor parasimpatice.

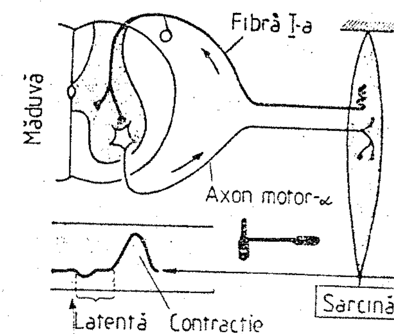


Fig. 560. Reflexul monosinaptic.

Intensitatea și durata lor depind de excitant și de reactivitatea elementelor constitutive ale arcului reflex.

Receptorii sunt celule diferențiate pentru detectarea și recepționarea variațiilor energetice din interiorul sau din afara organismului, cu rol de impuls nervos. De regulă, ei sunt sensibili la o singură formă de energie, pe care o transformă în impuls nervos cu modulare de frecvență, în funcție de intensitatea excitantului. Diversele tipuri de receptori, începând cu terminațiile nervoase libere și sfârșind cu fusurile neuro-musculare, au fost prezentate la căile senzitivo-senzoriale ascendente. După natura excitantului, receptorii pot fi mecanoreceptori, chemoreceptori, termoreceptori, fotoreceptori, nociceptori (tactili, termici, dureroși), interoceptori (viscerali) și proprioceptori (fusuri neuro-musculare, corpusculi tendinoși Golgi). Detectarea, preluarea și transformarea informațiilor specifice în influx nervos de către diversele tipuri de receptori se realizează în două moduri.

O primă modalitate este reprezentată de producerea potențialului generator. Acesta apare ca urmare a efectului mecanic sau chimic al excitantului asupra terminației nervoase libere, determinând creșterea permeabilității ionice și depolarizarea membranei propagată electronic până la primul nod Ranvier, unde generează potențialul de acțiune propriu-zis, ca expresie electrică a impulsului nervos.

Cea de-a doua modalitate o constituie potențialul de receptor, determinat prin aceleași fenomene electro-chimice de depolarizare membranară, produse de deformarea sau alterarea chimică a acestuia. Comportându-se ca un veritabil electrod de stimulare, potențialul de receptor excită electrotonic terminațiile senzitive din jur. Amplitudinea acestuia este direct proporțională cu intensitatea stimulului, iar durata sa relativ mare permite apariția unor potențiale de acțiune repetate la nivelul terminației nervoase și, de aici, de-a lungul căii senzitivo-senzoriale aferente. Ca senzori, traductori ai diverselor forme de energie specifică în influx nervos, receptorii prezintă un prag de excitabilitate variabil în funcție de particularitățile structurale și întinderea suprafeței receptoare, pe de o parte, și de intensitatea și durata excitantului, pe de alta.

Majoritatea receptorilor prezintă fenomenul de adaptare. Acesta se produce rapid în cazul receptorilor tactili sau al corpusculilor Golgi, apare lent în cazul receptorilor nociceptivi și este inexistent la nivelul fusurilor neuro-musculare. Primii se mai numesc și receptori fazici, întrucât dau informații doar despre apariția și viteza de producere a unei modificări, iar ultimii sunt denumiți tonici, pentru că aduc informații continue privind relațiile organismului cu mediul.

Căile aferente sunt reprezentate de prelungirile dendritice și axonale ale neuronilor senzitivi, care asigură conducerea ascendentă a informațiilor extero-, intero- și proprioceptive de la nivelul receptorilor spre centrii reflecși. Acestea aparțin fie terminațiilor dendritice ale celulelor pseudounipolare din ganglionii spinali, fie neuronilor cu nucleii de origine în trunchiul cerebral.

Fibrele spinale au prelungiri axonale scurte, ce închid arcul reflex medular, și lungi, de asociație, descendentă sau ascendentă, cu cordoanele medulare de conducere spino-talamo-corticală. Transmiterea informațiilor la centrii reflecși se realizează saltatoriu, cu viteză mare de conducere, în cazul fibrelor mielinice, sau din aproape în aproape, cu viteză mică de conducere, prin fibrele amielinice, ca urmare a binecunoscutelor fenomene electro-chimice de depolarizare și repolarizare membranară. În cazul stimulilor subliminari, aceștia pot atinge pragul de excitație prin sumare temporo-spațială, cu participarea unor circuite reverberante facilitatorii. La nivelul sinapselor interneuronale se pot produce fenomene de amplificare, filtrare sau inhibare a aferențelor senzitivo-senzoriale, datorită fie diverselor modalități de articulație a terminațiilor presinaptice cu cele postsinaptice (convergență, divergență, reverberație etc.), fie eliberării de mediatori chimici excitatori sau inhibitori. Uneori, neuronii stimulatori continuă să descarce salve de impulsuri aferente și după îndepărtarea excitantului specific care le-a provocat. Acestea se datoresc fenomenului de postdescărcare, circuitelor în paralel sau circuitelor reverberante, cu durată de la câteva zeci de milisecunde, până la câteva minute sau ore. Starea de veghe poate fi considerată ca exemplu de reverberație a circuitelor neuronale cortico-subcorticale. În general, durata fenomenului de reverberație depinde de oboseala sinaptică.

Centrii reflecși au sediul fie extranevraxial, la nivelul ganglionilor vegetativi (para- sau prevertebrali), fie intranevraxial, în măduva spinării, trunchiul cerebral sau în centrii nervoși superiori. Ei integrează, stochează și prelucrează informațiile primite pe căi nervoase sau umorale aferente și elaborează reacțiile somato-vegetative adecvate, prin mecanisme insuficient cunoscute. În funcție de numărul de interneuroni, centrii reflecși realizează arcuri reflexe directe, monosinaptice sau difuze, polisinaptice segmentare și intersegmentare. Din cuantumul de informații specifice sosite la nivelul centrului reflex, numai o mică parte este utilizată la producerea reacției reflexe, restul fiind depozitat în releele sinaptice ale acestuia. Procesul de preluare și engramare a informațiilor la nivel sinaptic este facilitat prin repetarea stimulării senzitivo-senzoriale. După un număr oarecare de semnale ajunse la nivelul sinapselor, acestea devin atât de facilitate, încât pot reacționa mai intens sau chiar spontan. Asemenea modalități de engramare și răspuns se întâlnesc mai ales la nivelul centrilor reflecși superiori, a căror activitate poate fi stimulată sau inhibată și pe cale reflex-condiționată.

Căile eferente sunt reprezentate de fibrele motorii care asigură contractilitatea mușchilor scheletici, pe de o parte, și inervația vegetativă a musculaturii netede viscerale și teritoriilor glandulare, pe de altă parte. În cazul reflexelor somatice, calea eferentă este formată dintr-un singur neuron, cu sediul în coarnele anterioare ale măduvei spinării, având ca mediator chimic acetilcolina la nivelul plăcii motorii. Această cale eferentă aparține fibrelor mielinice A-alfa cu viteză mare de conducere. În afara sa, calea eferentă somatică conține fibre gamma-motorii, care con-

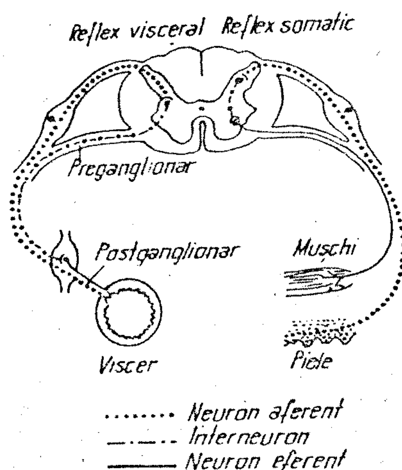


Fig. 561. Căile aferente şi eferente ale reflexelor somatice şi vegetative.

stituie „bucla gamma", cu rol contractil asupra extremităţilor fibrei intrafusale, în vederea reglării şi adaptării tonusului muscular bazal la necesităţile variabile ale activităţii motorii. Primind sub tensiune receptorii anulo-spirali ai fusului neuro-muscular situat în paralel faţă de fibrele musculare extrafusale, „bucla gamma" stimulează indirect motoneuronul A-alfa şi declanşează reflex contracţia până la atingerea lungimii predeterminate. Motoneuronii gamma deţin un rol deosebit de important în cazul reflexelor miotatice de postură. La rândul său, calea eferentă vegetativă este bineuronală, fiind constituită dintr-un neuron simpatic sau parasimpatic preganglionar şi altul postganglionar, corespunzător fiecăreia din cele două căi vegetative (fig. 561).

Mediaţia chimică interneuronală este asigurată de acetilcolină atât la nivelul ganglionilor parasimpatici, cât şi al celor simpatici.

Spre deosebire de teritoriul preganglionar, neuronii postganglionari ai căii eferente vegetative folosesc mediatori chimici diferiţi, acetilcolina la nivelul terminaţiilor parasimpatice şi noradrenalina sau dopamina ca neurotransmiţători simpatici. Astfel, în timp ce acetilcolina face oficiul de mediator chimic colinergic atât la nivelul plăcii motorii, cât şi în ganglionii vegetativi simpatico-parasimpatici şi terminaţiile parasimpatice postganglionare, noradrenalina sau dopamina asigură mediaţia chimică adrenergică numai în teritoriul terminaţiilor fibrelor postganglionare simpatice. Sensul şi durata reacţiilor reflexe somatice şi vegetative motorii sau secretorii depind atât de complexitatea şi reactivitatea arcului reflex, cât şi de a organului efector.

Organele efectoare sunt reprezentate de musculatura scheletică, în cazul reflexelor somatice, şi de fibrele musculare netede viscerale sau celulele secretoare glandulare, în cazul reflexelor vegetative. Răspunsurile acestora depind de tipul şi densitatea receptorilor specifici de la nivelul suprafeţelor membranare ale organelor respective. Dacă la nivelul fibrelor musculare striate se găsesc numai receptori colinergici predominant nicotinici, în organele prevăzute cu funcţii vegetative există ambele tipuri de receptori, atât colinergici, cât şi adrenergici. La rândul lor, receptorii colinergici şi adrenergici sunt de două feluri: muscarinici şi nicotinici, şi, respectiv, alfa- şi beta-adrenergici, prevăzuţi cu proprietăţi reactive antagoniste. În afara receptorilor specifici mediaţiei colinergice şi adrenergice clasice, suprafaţa membranară a celulelor efectoare viscerale este burată cu formaţiuni receptoare pentru diverse alte substanţe biologic active (serotonină, histamină, prostaglandine, peptide, purine etc.), cu rol activator sau inhibitor. În felul acesta, reacţiile reflexe ale organelor efectoare depind nu numai de cantitatea de mediator chimic eliberat de la nivelul terminaţiilor nervoase ale căii eferente, ci şi de gradul de participare a substanţelor modulatoare locale şi generale.

20.14.1.2. Proprietăţile fundamentale ale reflexelor

Reflexele somatice şi vegetative posedă o serie de proprietăţi fundamentale ce ţin fie de caracterele generale ale transmiterii sinaptice, fie de organizarea funcţională a arcului reflex.

Unidirecţionalitatea este proprietatea care asigură direcţia propagării într-un singur sens a influxului nervos la nivelul articulaţiei sinaptice interneuronale, şi anume din teritoriul presinaptic spre cel postsinaptic. Graţie acestei proprietăţi, impulsul nervos se transmite în sens centripet, prin fibrele senzitive, şi centrifug, prin fibrele motorii somatice şi vegetative. Astfel, informaţiile senzitivo-senzoriale plecate de la nivelul receptorilor ajung la centrii reflecşi şi, de aici, la organele efectoare, determinând reacţiile corespunzătoare.

Latenţa actului reflex are la bază fenomenul de întârziere sinaptică, cumulat cu timpul de conducere aferentă şi eferentă. Acestea depind de numărul sinapselor şi neuronilor traversaţi de influxul nervos. Dacă timpul de latenţă al reflexului monosinaptic este numai de 0,5—0,7 ms, el poate atinge 100 ms în cazul reflexului controlateral de flexiune.

Fatigabilitatea este consecinţa reducerii sau epuizării mediatorului chimic la nivelul releelor sinaptice ale arcului reflex, datorită fie eliberării excesive, fie refacerii lente a acestuia. În comparaţie cu teritoriul fragil sinaptic, căile nervoase aferente şi eferente sunt mult mai rezistente atât la suprasolicitări, cât şi la toxicele endogene sau exogene.

Sumaţia temporo-spaţială constă în însumarea stimulilor subliminari în timp şi spaţiu, în vederea transformării lor în stimuli eficienţi. În cazul sumaţiei temporale, stimulii aferenţi separaţi, ineficienţi prin ei înşişi, provoacă o stare de excitaţie latentă, care, sumându-se cu efectele de acelaşi tip ale stimulilor următori, determină în final apariţia impulsului nervos. Pentru ca fenomenul de sumaţie temporală să aibă loc, este necesar ca intervalul între stimuli să nu depăşească 10—15 ms. Sumaţia spaţială se referă la însumarea a doi sau mai mulţi stimuli subliminari sosiţi simultan pe căi diferite la nivelul aceluiaşi neuron. Prin fenomene de sumaţie spaţială se realizează convergenţa, facilitarea sau ocluzia undei de excitaţie la nivelul centrilor reflecşi.

Convergenţa şi divergenţa sunt modalităţi de concentrare sau disipare a influxului nervos interneuronal. În cazul convergenţei, acelaşi neuron poate primi pe căi sinaptice conexe informaţii simultane de la mai mulţi neuroni. Acestea sunt integrate la nivelul neuronului efector, determinând caracteristicile răspunsului elaborat şi transmis pe o cale comună finală spre organele executoare. Ca exemplu poate fi dat neuronul

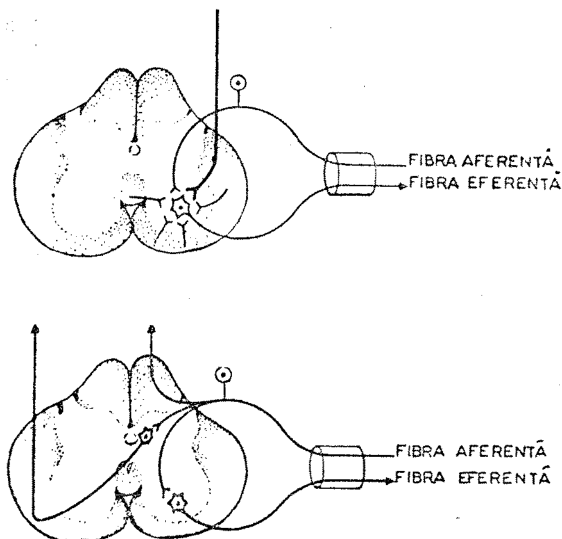


Fig. 562. Fenomenele de convergență și divergență la nivel medular.

motor din coarnele anterioare ale măduvei, la nivelul căruia converg fibre nervoase atât cortico-spinale, cât și senzitive și somato-senzoriale. Fenomene inverse de divergență pot avea loc la nivelul releelor sinaptice interneuronale. Acestea realizează activarea unui mare număr de neuroni efectori sau intercalari de către stimulul unic presinaptic. Fenomenele de convergență și divergență de la nivel medular sunt ilustrate în fig. 562.

Facilitarea și ocluzia sunt proprietăți induse pozitiv sau negativ asupra neuronilor postsinaptici de către semnalele presinaptice. Când influxul nervos trece de la un neuron presinaptic în teritoriul postsinaptic al unui *pool* (complex) neuronal, o parte din neuronii postsinaptici nu sunt stimulați suficient pentru a atinge pragul de excitație. Aceștia rămân în zona facilitată, subliminară, și devin activi, ulterior, prin sumație temporo-spațială. Stimularea puternică a unei căi presinaptice poate, din contră, împiedica răspunsul neuronilor postsinaptici situați în zona de descărcare simultană a neuronului învecinat. Fenomenul apare, de regulă, la locul de suprapunere a celor două zone de descărcare și poartă numele de ocluzie. El trebuie diferențiat de inhibiție, întrucât are la bază interacțiunea dintre două sinapse excitatoare, fără participarea unui neuron inhibitor de tipul celulelor Renshaw medulare.

Iradierea se datorește propagării excitației prin neuronii intercalari și căile de asociație la distanță de locul excitării. Cu cât excitația aferentă este mai puternică, cu atât va cuprinde un număr mai mare de

segmente medulare. Pe această bază, Pflüger a descris legile iradierii reflexelor somatice (legile: localizării, unilateralității, simetriei și generalizării), în funcție de intensitatea excitantului.

Sediul reflexelor somatice și vegetative la nivelul diverselor segmente ale axului cerebro-spinal a fost stabilit pe baza observațiilor clinice verificate cu ajutorul unor preparate experimentale adecvate. În cazul reflexelor medulare, de exemplu, s-a folosit animalul spinalizat sau decerebrat, în vederea îndepărtării influențelor supraiacente, cerebrale. Secționarea măduvei spinării la nivelul primelor vertebre cervicale, practicată la animalele spinale, determină o perioadă variabilă (de ore sau zile) de inhibiție medulară, urmată de reluarea reflectivității, permițând astfel studiul reflexelor cu sediul exclusiv medular. La rândul său, secțiunea intercoliculară de la animalele decerebrate, suprimând influențele descendente inhibitoare ale nucleilor bazali, provoacă exacerbarea reacțiilor reflexe medulare, mai ales antigravitaționale.

În felul acesta, s-a precizat rolul reflexelor somato-motorii medulare în asigurarea posturii și tonusului muscular, în general.

Tonusul postural, ca stare de contracție parțială a mușchilor care asigură menținerea poziției normale a corpului în repaus și mișcare, este rezultatul echilibrului dinamic dintre circuitele tonigene aferente (fus neuro-muscular, organ tendinos Golgi) și eferente (neuron motor A-alfa, „bucla gamma") medulare, modulate permanent de formațiunile nervoase supramedulare. Acestea intervin fie neuro-reflex, fie voluntar, după cum este vorba de influențe subcorticale (din trunchiul cerebral, nuclei bazali, cerebel) sau corticale.

În afara reflexelor posturale și statokinetice, la nivelul trunchiului cerebral și diencefalului se găsesc centrii reflecși reglatori ai principalelor funcții organo-vegetative și endocrine. Cu cât centrii respectivi sunt situați mai superior, cu atât capacitatea lor de integrare și elaborare a reacțiilor neuro-reflexe apare mai complexă. La nivel medular, având loc procese de integrare inferioară a aferențelor somato-vegetative periferice, reacțiile reflexe sunt elementare.

20.14.2. REFLEXELE SOMATICE MEDULARE

În afara funcției de conducere ascendentă și descendentă anterior prezentate, măduva spinării este sediul unor importante reflexe somatice și vegetative. Din prima categorie a reflexelor somatice fac parte reflexele monosinaptice și plurisinaptice. În timp ce reflexele monosinaptice au la bază doar doi neuroni și o singură articulație sinaptică la nivel medular, reflexele plurisinaptice prezintă doi sau mai mulți neuroni intercalari. După receptorul care inițiază răspunsul somato-motor medular, reflexele somatice pot fi împărțite în proprioceptive și exteroceptive. În cazul reflexelor medulare proprioceptive, receptorii sunt situați în mușchiul însuși, iar stimularea lor se realizează prin întinderea sau scurtarea fusurilor neuro-musculare. Reflexele somatice exteroceptive, din contră, au teritoriul receptor în afara mușchiului, în zonele te-

gumentare sau mucoase, și constau în reacții de retragere și apărare față de un agent nociv oarecare (înțepătură, arsură, curent electric etc.). De aceea, reflexele somatice exteroceptive sunt denumite și nociceptive.

20.14.2.1. Reflexele medulare monosinaptice

Din categoria reflexelor somatice monosinaptice formate doar din doi neuroni fac parte reflexele miotatice. Acestea sunt reflexe osteo-tendinoase de întindere și extensie ce produc contracția unui mușchi, ca urmare a întinderii lui și tensionării fusului neuro-muscular (Kühne), concomitentă cu cea a fibrelor musculare extrafusale. Întinderea este transmisă la centrul reflex medular pe calea fibrelor mielinice aferente cu diametru mare și conducere rapidă, aparținând grupului I din rădăcinile dorsale. Acestea se articulează monosinaptic cu neuronii motori care inervează același mușchi, determinând răspunsul reflex contractil după o perioadă de latență doar de 1—3 milisecunde. Extensia gambei pe coapsă, produsă de contracția cvadricepsului în urma percuției tendonului rotulian, se realizează prin acest mecanism (fig. 563). Percuția tendonului Achile provoacă, de asemenea, pe cale reflexă monosinaptică, contracția tricepsului sural și extensia labei piciorului pe gambă. În tim-

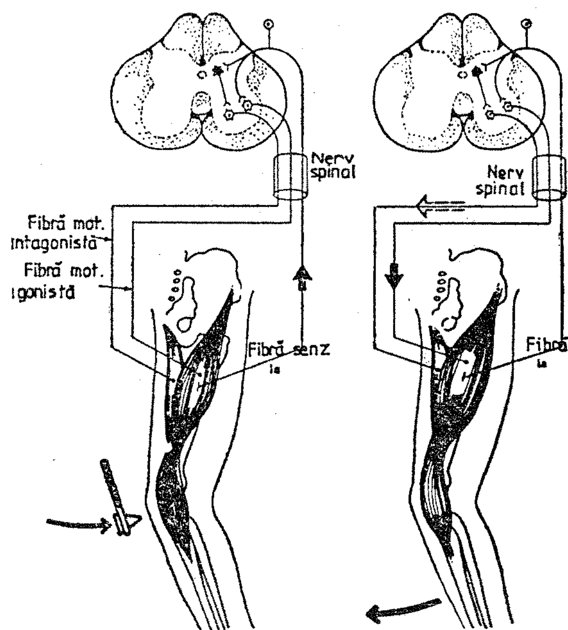


Fig. 563. Reflexul rotulian.

pul contracției, fusurile neuro-musculare se relaxează, ducând la încetarea stimulării reflexe miotatice, fapt ce explică durata scurtă a reflexului. În general, tensionarea tendonului muscular reprezintă excitantul fiziologic al reflexului miotatic. La producerea acestuia participă atât filetele nervoase terminale anulo-spirale ale fusurilor neuro-musculare, cât și organul tendinos Golgi dispus în serie față de fibrele musculare extrafusale. Creșterea tensiunii în tendon în timpul contracției musculare, activând pasiv receptorii tendinoși Golgi, determină, pe calea fibrelor aferente aparținând grupului I-b, activarea neuronului motor medular și contracția mușchiului respectiv, în vederea întreținerii tonusului muscular. Ca elemente receptoare ale arcului reflex miotatic participă și corpusculii Vater-Pacini, precum și terminațiile nervoase libere din capsula articulară și sinovială.

Referitor la zona striată a extremității fusurilor neuro-musculare, se știe că aceasta este sub controlul nervos al fibrelor gamma-eferente, a căror activare determină, prin contracția fibrelor musculare fusale, și creșterea sensibilității receptorilor anulo-spirali la întindere. Prin intermediul fibrelor gamma, reflexele miotatice (osteo-tendinoase) pot fi influențate de impulsurile nervoase supraspinale, anxietate, durere etc. Clasic este cazul exagerării reflexului rotulian în timpul manevrei Jendrassik (efortul de îndepărtare a mâinilor împreunate).

Lipsa neuronului intercalar conferă reflexelor miotatice o serie de proprietăți caracteristice. Astfel, spre deosebire de celelalte reflexe, acestea nu prezintă fenomenul de adaptare a receptorilor la excitantul specific, întinderea. Datorită acestui fapt, reflexul miotatic menține neschimbată lungimea mușchiului și, respectiv, poziția normală a membrului.

Adaptarea la întindere ar fi urmată de scăderea tonusului muscular și tulburarea profundă a funcției motorii. Luptând împotriva lungirii mușchilor extensori prin forța gravitației, reflexele miotatice participă la menținerea tonusului postural. Pentru acest motiv, reflexele miotatice se mai numesc și antigravitaționale.

Sub influența gravitației, genunchii tind să se îndoaie, ducând la prăbușirea corpului. Îndoirea genunchilor are însă ca efect alungirea cvadricepsului, urmată de declanșarea reflexului miotatic, care readuce membrul la poziția de extensie inițială. Întinderea constituind excitantul fiziologic al reflexelor miotatice, rolul acestora în menținerea tonusului muscular devine esențial pentru asigurarea posturii și efectuarea diverselor acte motorii. Secționarea rădăcinilor posterioare sau anterioare duce la dispariția reflexului miotatic și a tonusului muscular. Funcția tonigenă a acestui reflex nu ține însă numai de integritatea lui anatomică, ci și de influențele facilitatoare sau inhibitoare exercitate de formațiunile nervoase supramedulare asupra neuronilor motori periferici de tip A-alfa și gamma. Adaptarea fină și adecvată a tonusului muscular la nevoile variabile ale organismului este, așadar, rezultatul acțiunii complexe cerebro-spinale, cu participarea indispensabilă a reflexelor mio-

tatice medulare. În afara reflexelor rotulian şi achilian menţionate, din această categorie fac parte reflexele bicipital, tricipital, maseterin etc. În cazul reflexului bicipital, percuţia tendonului bicepsului la plica cotului provoacă flexia antebraţului pe braţ. Percuţia inserţiei olecraniene a tricepsului declanşează reflexul tricipital, de extensie a antebraţului pe braţ. Reflexul maseterin constă în contracţia muşchilor ridicători ai mandibulei, produsă de percuţia mentonului, ca urmare a excitării centrilor neuro-reflecşi din trunchiul cerebral.

Datorită structurii lor bineuronale şi monosinaptice, reflexele miotatice au perioadă de latenţă scurtă, nu iradiază şi sunt lipsite de postdescărcare, sumaţie şi ocluzie. În acelaşi mod se explică rezistenţa mare a acestor reflexe la oboseală.

Explorarea clinică a reflexelor miotatice se face percutând tendonul unui muşchi oarecare şi urmărind contracţia sa reflexă. În general, toţi muşchii răspund la întinderea provocată de percuţie, dar nu în măsură egală. Răspunsurile cele mai evidente apar în cazul muşchilor antigravitaţionali, cum sunt extensorii membrelor, ridicătorii mandibulei etc. Acestea pot fi înregistrate cu ajutorul reflexografelor de diferite tipuri sau al electromiografelor. Una din modalităţile curente de explorare electromiografică a reflexelor monosimpatice la om o constituie înregistrarea reflexului Hoffman (reflexul H), produs de excitarea electrică a nervului popliteu la nivelul muşchiului gastrocnemian.

20.14.2.2. Reflexele medulare polisinaptice

Reflexele polisinaptice medulare prezintă două sau mai multe sinapse interneuronale la nivelul centrului reflex medular. Din această categorie fac parte atât reflexele segmentare de flexiune, extensie (simplă şi încrucişată) şi cutanate (abdominal, cremasterian, plantar), cât şi reflexele intersegmentare de scărpinare, ştergere, păşire etc.

Reflexul de flexiune este un reflex exteroceptiv de apărare, ce constă din retragerea prin flectare a segmentului de membru excitat de către un stimul nociv. Arcul reflex respectiv conţine cel puţin trei neuroni, dintre care măcar unul face oficiul de neuron intercalar. Aplicarea excitantului nociceptiv (înţepătură, arsură, ciupire etc.) determină contracţia muşchilor flexori şi inhibiţia extensorilor membrului agresionat. Răspunsul reflex este proporţional cu intensitatea excitantului, fiind mult mai limitat în cazul stimulilor slabi decât ai celor puternici. După întreruperea excitaţiei nociceptive, membrul sau segmentul respectiv nu revine imediat la poziţia iniţială, ci rămâne flectat un timp oarecare, datorită fenomenului de postdescărcare sinaptică medulară. La aceste particularităţi se adaugă tendinţa la iradiere, cu prinderea uneori a întregii extremităţi, şi durata relativ mare a răspunsului reflex. Reflexul de flexiune prezintă fenomenele de sumaţie, ocluzie, postdescărcare şi inducţie spinală. Latenţa sa variază între 8 şi 12 milisecunde din cauza atât a conducerii aferente mai lente prin fibrele senzitive mielinice A-delta şi amielinice C, cât şi a întârzierii plurisinaptice medulare.

Reflexul de extensie poate fi provocat nu numai prin stimularea fusurilor neuro-musculare ale muşchiului tensionat, caracteristică reflexelor proprioceptive, ci şi prin simpla atingere sau presiune uşoară exercitată asupra unor zone exteroceptive de contact cu suprafeţe dure. Tipic, din acest punct de vedere, este reflexul static de extindere a labei de pisică, produs de stimularea cutanată, de presiunea sau contactul regiunii plantare (perniţei) cu un corp oarecare. Acest reflex suplimentar de extindere poartă denumirea de *reacţia de magnet*, graţie atracţiei aparente pe care o exercită corpul cu care a fost excitată laba. În realitate, este vorba de o reacţie reflexă motorie indispensabilă staticii şi mersului.

În timp ce excitaţia mecanică a labei determină reflexul de extindere pentru a asigura poziţia normală a corpului şi mersul, stimularea electrică a acesteia provoacă reacţia inversă de flectare şi retragere din calea agentului nociv. De aici, prudenţa cu care trebuie interpretate reacţiile reflexe produse de curentul electric în comparaţie cu stimulii naturali şi dificultăţile de extrapolare a rezultatelor, întrucât semnificaţia funcţională a excitanţilor apare diferită.

Reflexul de extensie încrucişată (fig. 564) este manifestarea controlaterală a reflexului de retragere *(flexiune)* şi constă în contracţia muşchilor extensori ai unui membru în urma excitării căii aferente de partea opusă. De fiecare dată când unul din membrele inferioare este obligat să se retragă prin reflex de *flexiune*, extensorii celuilalt membru se contractă, pentru a asigura staţiunea bipedă. Stimularea nociceptivă a unei labe la pisica spinală provoacă flexiune ipsilaterală şi

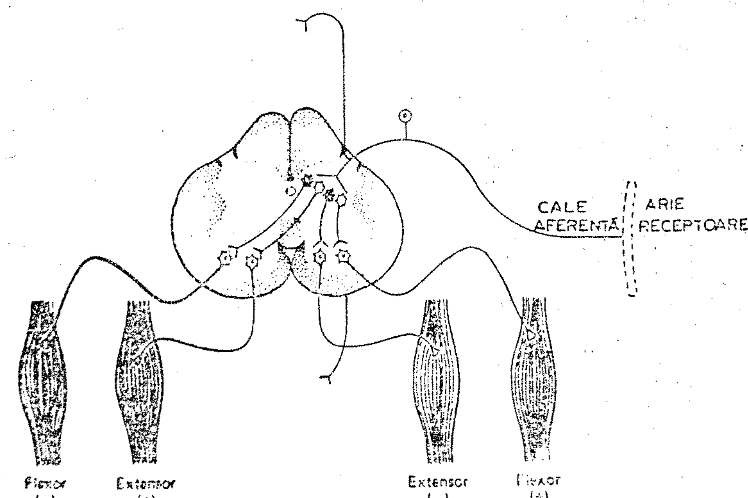


Fig. 564. Reflexul de extensie încrucişată.

extensie controlaterală. La om, extensia membrului inferior controlateral asigură suportul greutății corporale în timpul retragerii membrului ipsilateral.

Reflexul de extensie încrucișată, fiind un reflex cu mulți neuroni intercalari, are latență mare, de 40—100 de milisecunde. Ca și reflexul de flexiune, este prevăzut cu proprietăți de iradiere, sumație, inducție și postdescărcare. În plus, reflexul de extensie încrucișată prezintă fenomenul de recrutare, reprezentat prin intrarea progresivă în stare de excitație a neuronilor intercalari. Datorită acestor proprietăți, răspunsul reflex apare lent, ca urmare a descărcărilor succesive și antrenării treptate în procesul de contracție a unui număr din ce în ce mai mare de unități motorii. Mecanismul intim de producere a reflexului de extensie încrucișată nu este decât parțial cunoscut. El ține de tipul fibrelor senzitive cutanate și de prezența celulelor inhibitoare Renshaw în măduvă. Se știe că, spre deosebire de flexiune, fibrele A-delta și C provoacă extensie încrucișată. De asemenea, este cunoscut că stimularea celulelor intercalare Renshaw de către neuronii motori ai unui grup muscular determină inhibarea neuronilor care inervează mușchii antagoniști.

În anumite stări patologice sau la animalul decerebrat cu tonusul crescut al mușchilor extensori (rigiditatea extensorilor), se produce reflexul de flexiune bruscă, după o perioadă de creștere progresivă a rezistenței la flexiunea forțată, denumit impropriu „reflexul de închidere a briceagului“. Acesta este un reflex invers, de destindere după o contracție exagerată, atribuit descărcărilor aferente ale fibrelor I-b plecate de la nivelul organului tendinos Golgi, cu efect stimulator asupra neuronilor motori ai mușchilor flexori și inhibitor asupra extensorilor. Reflexul invers, de destindere, înlătură pericolul rupturilor musculare. Reacțiile reflexe pot apărea inversate controlateral, ca urmare a iradierii stimulului neuro-reflex și inervației reciproce, determinând facilitatea mușchilor extensori însoțită de inhibarea flexorilor (reflexul Phillipson).

Alternanța ritmică a reflexelor de flexiune și extensie încrucișată asigură mersul și alergarea. La baza lor stă reflexul de pășire, care este un reflex somatic lung.

Reflexul de pășire, ca reflex intersegmentar, se realizează prin fenomene de inducție spinală succesivă negativă și pozitivă. În esență, este vorba de declanșarea unor reflexe neuro-motorii care, la rândul lor, facilitează apariția altora, de sens opus. Întinderea, ca excitant fiziologic al reacțiilor musculare reflexe, producând o mai mare tensiune reflexă în mușchii extensori decât la nivelul flexorilor, asigură atât postura, cât și declanșarea succesivă a reflexelor de flexiune și extensie simplă sau încrucișată, în vederea realizării reflexului elementar de pășire. Sub influența declanșatoare și coordonatoare a structurilor nervoase supramedulare, devine posibilă locomoția (mersul, alergarea etc.). Din aceeași categorie a reflexelor intersegmentare lungi fac parte reflexele de ștergere, scărpinare și coordonare a mișcărilor mâinilor cu ale picioarelor în timpul mersului și alergării. La baza acestor reflexe stau

arcuri neuro-reflexe complexe, care interesează un mare număr de centri medulari situați la diferite niveluri ale măduvei spinării. Reacțiile reflexe se produc cu participarea unui număr variabil de mușchi flexori și extensori. În cazul reflexelor de apropiere a membrului și de scărpinare, de exemplu, intervin la câine aproximativ 36 de mușchi.

Reflexele cutanate constau în contracția reflexă a mușchilor de sub regiunea cutanată excitată sau din apropierea acesteia. Ele pot fi declanșate prin simpla stimulare superficială a pielii dintr-un anumit teritoriu specific fiecărui mușchi. Spre deosebire de celelalte reflexe medulare, reflexele cutanate par să aibă și o componentă supramedulară, deoarece dispar după secțiunea înaltă a măduvei spinării.

Reflexul cutanat abdominal constă în contracția reflexă a drepților abdominali, produsă de excitarea cu un ac a pielii de pe abdomen. După locul de aplicare a excitantului, se obține un reflex abdominal superior, mijlociu sau inferior.

Reflexul cremasterian se caracterizează prin contracția mușchiului respectiv, provocată de excitarea pielii în regiunea plicii inghinale.

Reflexul cutanat plantar constă în flexiunea degetelor membrului inferior din momentul excitării marginii laterale a plantei. Leziunile neuronului motor central inversează răspunsul reflex plantar. Excitarea plantei provoacă în acest caz extensia degetelor. Este semnul Babinski pozitiv, patognomonic pentru leziuni ale tractului piramidal.

20.14.3. REFLEXELE VEGETATIVE MEDULARE

Reflexele vegetative spinale sunt reprezentate de reflexele de micțiune, defecație, erecție și ejaculare, discutate la reglarea nervoasă a micțiunii, defecației și actului sexual. Acestea au căi aferente, centri lombosacrați și căi eferente specifice și diferite pentru cele două sexe, în cazul reflexelor sexuale.

Alte reacții vegetative cu sediu medular sunt reacțiile neuro-reflexe vasculare dependente de centrii vasoconstrictori, din măduva dorso-lombară, sau dilatatori, din măduva sacrată. Primii au rol important în menținerea tonusului vascular, deoarece distrugerea măduvei spinării produce vasodilatație generală, prăbușirea presiunii sanguine și fenomene de șoc spinal, iar ceilalți asigură vasodilatația din sfera genitală. Ambii centri sunt subordonați controlului bulbar și hipotalamic. La nivelul măduvei cervico-dorsale se găsesc centri cardioacceleratori, controlați, de asemenea, de structurile nervoase bulbare și hipotalamice.

Centrul respirator medular, care funcționează numai la copii puțin timp după naștere, coboară până la nivelul lui D_2. O serie de centri intestinoinhibitori există în măduva dorso-lombară (D_4—L_1).

Centrii sudorali și pilomotori sunt, de asemenea, larg răspândiți de-a lungul măduvei dorso-lombare, cu distribuție metamerică corespunzătoare diferitelor segmente ale corpului uman. Ca și ceilalți centri vegetativi medulari, aceștia sunt stimulați atât neuro-reflex, cât și direct, de către

influențele nervoase centrale. Acestea din urmă explică reacțiile cardiovasculare, transpirațiile profuze și piloerecția din timpul emoțiilor puternice și al stărilor de încordare neuro-psihică în general.

20.14.4. REFLEXELE BULBARE

Situat în partea cea mai inferioară a trunchiului cerebral, bulbul este, ca și măduva spinării, sediul unor importante reflexe somatice și vegetative. În afara funcției sale de conducere, el îndeplinește rol de centru neuro-reflex al unor reacții somato-vegetative mai complexe decât cele medulare. Împreună cu puntea, bulbul asigură integrarea, prelucrarea și elaborarea atât a reacțiilor reflexe somatice de orientare, redresare și menținere a echiliburlui, cât și a celor de autoreglare a circulației, respirației și digestiei. Majoritatea centrilor reflecși bulbo-protuberanțiali face parte din formațiunea reticulată a trunchiului cerebral. Prin intermediul acesteia și al căilor aferente specifice, este influențată și permanent adaptată la necesități excitabilitatea centrilor somatici și vegetativi din bulb și punte.

Reflexele somatice bulbare participă la menținerea echilibrului și a orientării în spațiu. Acestea dețin un rol esențial la om, a cărui poziție bipedă a redus considerabil poligonul de susținere. Membrele inferioare asigurând nu numai susținerea corpului, ci și locomoția, reflexele somatice bulbo-protuberanțiale sunt indispensabile echilibrului și poziției normale a organismului atât în repaus, cât și în stare de activitate. Dintre nucleii proprii implicați în declanșarea reacțiilor reflexe somatice de origine bulbară fac parte și nucleii olivari. Oliva bulbară, prezentând legături sinaptice cu neuronii motori din coarnele anterioare medulare, participă la producerea reflexelor tonice ale cefei și la realizarea mișcărilor reflexe oculo-cefalogire. În timp ce reflexele tonice ale cefei sunt reflexe posturale de îndreptare a capului pe corp sau invers, reflexele oculo-cefalogire sunt reflexe de orientare în spațiu a globilor oculari și a segmentului cefalic. În funcție de sursa excitațiilor aferente, reflexele de orientare sunt: labirintice, vizuale, proprioceptive și chiar exteroceptive. Formațiunile receptoare sunt excitate în aceste cazuri de trecerea din stare de repaus la mișcare sau de la o mișcare lentă la una mai rapidă (accelerare) și invers (decelerare). Dacă se aruncă o pisică în aer, atât receptorii vizuali, cât și cei labirintici sesizează deplasarea corpului și accelerarea liniară orientată în sus, determinând reacția reflexă de extensie a membrelor în vederea acroșării de orice obiect i-ar ieși în cale. Odată cu decelerarea și revenirea la sol, poziția animalului în spațiu se modifică prin reflexul de redresare și întoarcere a capului în jos și înainte, pentru a se așeza pe pământ în cele patru labe. Tonusul musculaturii trunchiului, al membrelor și globilor oculari fiind influențat de poziția capului în spațiu, intervenția receptorilor vestibulari poate fi evidențiată cu ajutorul rigidității de decerebrare. La animalul bulbo-spinal, decerebrat prin secțiune de trunchi între punte și mezencefal, tonusul mușchilor extensori apare crescut.

Rigiditatea de extensie se datorește sistemului activator vestibulo-spinal, întrucât distrugerea bilaterală a nucleului Deiters (principalul nucleu vestibular) o suprimă. În cazul secțiunii intercoliculare mezencefalice, rigiditatea de decerebrare este determinată de activarea atât a căii vestibulo-spinale, cât și a celei reticulo-spinale.

Particularitățile morfo-funcționale ale aparatului vestibular, pe de o parte, și al formațiunii reticulate, pe de alta, au fost prezentate la capitolele respective.

Reflexele vegetative bulbare: prezența centrilor vitali cardiomotori, vasomotori și respiratori în bulb conferă acestuia capacitatea de a declanșa neuro-reflex reacțiile cardio-vasculare și ventilatorii de reglare și adaptare a circulației și respirației la nevoile variabile ale organismului. Factorii declanșatori, zonele reflexogene, căile de conducere și modalitățile de realizare a acestor reacții au fost expuse la reglarea neuro-umorală a circulației și respirației. De menționat doar că, deși inima conține toate elementele structural-funcționale necesare contractilității ritmice, totuși, integrarea și adaptarea activității sale la diversele solicitări se realizează pe cale reflexă predominant bulbară. Reacțiile compensatoare conjuncte cardiace și vasculare, determinate de stimularea reflexă a centrilor cardio-vasomotori bulbari și modulate de formațiunile nervoase supraiacente, asigură menținerea presiunii sanguine în limite constante.

La rândul lor, centrii respiratori, formând un adevărat dispozitiv nervos bulbo-protuberanțial prevăzut cu automatism propriu, sunt sub controlul neuro-reflex al aferențelor vagale, pe de o parte, și al centrului pneumotaxic, pe de alta.

Dependente de centrii respiratori sunt reflexele de tuse și strănut. Centrul tusei este stimulat de către excitanții care vin atât de la nivelul diverselor segmente ale aparatului respirator, cât și din alte zone receptoare, cum sunt sferele: pelvină, digestivă sau cardiacă. Strănutul este, ca și tusea, un reflex expirator declanșat pe cale trigeminală de factorii iritanți din căile respiratorii superioare.

Din categoria reflexelor digestive cu localizare bulbară fac parte reflexele de deglutiție, salivație și vomă, discutate la capitolul de fiziologie a digestiei. Centrul deglutiției fiind situat în vecinătatea centrilor respiratori, stimularea sa neuro-reflexă determină oprirea pentru scurt timp a respirației și obstruarea căilor aeriene superioare.

Căile aferente și eferente ale reflexelor vegetative bulbare sunt reprezentate în majoritatea cazurilor de fibrele senzitive și motorii ale nervilor vag, glosofaringian și trigemen.

În sfârșit, sughițul este un act reflex rezultat al excitării directe a nucleului vagal bulbar.

20.14.5. REFLEXELE PROTUBERANȚIALE

Reflexele protuberanțiale au la bază o serie de formațiuni proprii sau omologe cu cele din bulb și măduvă. Atât nucleii de origine ai ner-

vilor trigemeni, oculomotor extern, facial și acustico-vestibular, cât și oliva superioară și substanța reticulată pontină constituie suportul structural al unor reflexe de alimentare, orientare și apărare mai complexe decât cele bulbare. Dintre reflexele somatice fac parte reflexele: masticator, de sucțiune, maseterin, corneean de clipire, auditiv de clipire și auditivo-oculogir. În categoria reflexelor vegetative cu sediu protuberanțial, menționăm reflexele: larimal, salivar superior și respirator.

Reflexul de masticație asigură actul alimentării în perioada postnatală, atât timp cât scoarța cerebrală este încă slab dezvoltată. Centrul masticator primește excitații de la nivelul receptorilor bucali pe calea fibrelor senzitive ale trigemenului, corzii timpanului și glosofaringianului. Calea aferentă este reprezentată de fibrele motorii ale trigemenului, hipoglosului și glosofaringianului. După maturarea centrilor și a căilor nervoase supraiacente, masticația este dominată de componenta voluntară corticală.

Strâns legat de actul masticației este *reflexul de sucțiune*. Acesta se deosebește de reflexul de masticație numai prin calea sa eferentă, reprezentată de fibrele motorii ale facialului.

Reflexul maseterian este un reflex miotatic simplu, declanșat de întinderea tendoanelor mușchilor masticatori în momentul coborârii mandibulei, cu participarea nucleului și fibrelor senzitivo-motorii ale trigemenului.

Reflexul salivar de origine pontină realizează stimularea neuro-reflexă a secreției glandelor submaxilare și sublinguale. Ca și în cazul reflexului salivar bulbar, stimulant al secreției parotidiene, căile aferente sunt reprezentate de fibrele senzitive ale glosofaringianului și vagului, iar impulsurile eferente ajung la cele două glande salivare pe calea nervilor: intermediar Wrisberg și coarda timpanului. Secreția glandelor salivare poate fi stimulată și pe cale reflexo-condiționată.

Reflexul lacrimal este produs de stimulii neuro-reflecși plecați de la nivelul corneei, conjunctivei și mucoasei nazale. Centrul reflex se află în nucleul lacrimal din vecinătatea nucleului facialului. Acesta primește atât aferențe trigeminale ascendente, cât și corticale descendente, explicând producerea lacrimilor nu numai de cauză iritativă reflexă, ci și de natură psiho-afectivă centrală. Calea aferentă este reprezentată de fibrele parasimpatice care ajung la glandele lacrimale pe traiectul nervilor: intermediar Wrisberg, marele pietros superficial și al ganglionului sfenopalatin.

Reflexul cornean de clipire este unul din reflexele de apărare ale globului ocular, inițiat de excitarea mecanică a corneei sau conjunctivei. Impulsurile nervoase ajung la centrul reflex, reprezentat de nucleul facialului, pe calea filetelor senzitive ale trigemenului. Fibrele motorii ale facialului determină contracția mușchilor pleoapelor și închiderea ochiului. Acest reflex, fiind printre ultimele care dispar în anestezie, este utilizat ca mijloc de apreciere a profunzimii narcozei. Dispariția sa constituie un adevărat semnal de alarmă pentru anestezist și impune întreruperea imediată a administrării anestezicului.

Fenomenul de clipire poate fi declanșat nu numai pe cale reflexă, ci și în mod voluntar, ca urmare a aferențelor sosite la nucleul facialului de la scoarță. Clipitul survine spontan, cu o frecvență de 2—10/s, în funcție de gradul de umiditate a ochiului, în vederea menținerii unui film de secreție lacrimală pe cornee și conjunctivă. El poate fi și provocat voluntar, fiind mai frecvent în stările emoționale.

Reflexul auditiv de clipire face parte din aceeași categorie a reflexelor de apărare ale globilor oculari în fața primejdiei semnalizate, de data aceasta, prin sunet. Calea aferentă este reprezentată de nervul auditiv, care conduce excitația sonoră la tuberculii acustici din punte. De la acest nivel, unda de excitație se transmite la nucleul facialului, pe ale cărui fibre motorii coboară impulsurile eferente la mușchii pleoapelor, determinând clipitul. Reflexul auditiv de clipire este utilizat în expertizele medico-legale pentru a depista simularea surdității.

Reflexul auditivo-oculogir constă în întoarcerea rapidă a globilor oculari în direcția de producere bruscă a unui zgomot. Calea sa aferentă este formată din nervul auditiv, tuberculii acustici și fasciculul longitudinal posterior, care conduc aferențele auditive la nucleii nervilor oculomotori III, IV și VI, ale căror fibre motorii constituie calea eferentă. La animalele superioare, arcul reflex auditivo-oculogir se închide mai sus, în mezencefal, întrucât secțiunea transversală practicată deasupra punții suprimă reflexul respectiv.

20.14.6. REFLEXELE MEZENCEFALICE

Parte integrantă a trunchiului cerebral prin cele două formațiuni constituente, tectală și pedunculară, mezencefalul s-a manifestat încă de la începutul evoluției sale filogenetice ca un veritabil ansamblu funcțional efector de unde, ce face parte din așa-zisul „aparat protokinetic".

La animalele inferioare, „centrul tectal", ca exponent al tuberculilor cvadrigemeni, a reprezentat primul centru superior de integrare, putând fi considerat un adevărat „creier mezencefalic" anexat analizatorilor vizual și auditiv.

Apariția la vertebratele superioare a altor centri de integrare, atașați în special sistemului extrapiramidal, a dus la involuția capacității de integrare a regiunii tectale, aceasta dobândind atributele unui important centru reflex al vederii, prin tuberculii cvadrigemeni anteriori, și al auzului, prin tuberculii cvadrigemeni posteriori.

Tuberculii cvadrigemeni anteriori sunt implicați astfel în elaborarea unor acte reflexe vizuale mai simple (de acomodare) sau mai complexe (oculo-cefalogire, de convergență), atât prin aferențele provenite din cortexul occipital vizual sau căile cortico-tectale, via nucleul pretectal, cât și prin eferențele tecto-spinale atașate căilor extrapiramidale sau cele ale musculaturii extrinseci și intrinseci oculare; acestea sunt conectate nervului oculomotor comun (nervul III) prin nucleul Perlia, care asigură

convergența globilor oculari și prin nucleul Edinger—Westphal, implicat în reflexele de acomodare și mioză.

Tuberculii cvadrigemeni posteriori sunt implicați în diverse acte reflexe auditive, atât prin prezența aferențelor cohleare, via corpii geniculați interni, și a celor spino-tectale, cât și prin conectarea lor bidirecțională corticală și cerebeloasă, alături de prezența eferențelor tecto-bulbo-spinale atașate reflexelor de apărare oculo-cefalogire și de rotație bruscă a capului la zgomote foarte puternice.

Pedunculii cerebrali participă la realizarea unor importante acte simple sau complexe, prin prezența la nivelul lor a unor formațiuni neuronale reflexe grupate în structuri nucleare proprii sau omoloage (rădăcina senzitivă a nervilor V, IV și III, nucleul roșu, locus niger), pe de o parte, cât și a unor căi de conducere și asociație, pe de altă parte (fasciculele: rubro-spinal, tecto-spinal, nigro-bulbo-spinal, central al calotei și bandeleta longitudinală de asociație).

Printre actele reflexe simple amintim pe cele pupilare, de acomodare la distanță sau la lumină, iar dintre cele complexe rețin atenția în mod deosebit reflexele implicate în reglarea tonusului muscular sau a comportamentului motor din stările de veghe și somn, legate de activități de postură și echilibru prin reflexe statice de redresare și statokinetice. Acestea sunt elaborate cu participarea unică a mezencefalului, cele elaborate prin cooperarea unor arcuri reflexe polisinaptice cu origine în diversele segmente ale trunchiului cerebral fiind deja consemnate în paragraful privind reflexele ponto-bulbo-medulare.

Pentru conturarea mai precisă a locului pe care îl ocupă mezencefalul în activitatea reflexă normală și în evidențierea unor sindroame neurologice cu o deosebită semnificație semiologică, datele de față se limitează la unele aspecte privind reflexele pupilare și cele oculo-cefalogire rapide, declanșate la lumină și zgomot, pe de o parte, și la reflexele statice de redresare și statokinetice cu sediul dominant mezencefalic, pe de altă parte.

Reflexele pupilare sunt destinate fie modificării diametrului pupilar la variația intensității luminoase din cadrul reflexului fotomotor iridoconstrictor sau iridodilatator, fie cu rol secundar la reflexul de acomodare însoțit de modificarea curburii cristalinului și a diametrului pupilar la variația distanței obiectului față de ochi.

La baza arcului reflex respectiv stau căile oculomotorii intrinseci (vegetative), care sunt integral reflexe, având ca elemente comune de recepție retina și ca centru reflex tuberculii cvadrigemeni anteriori.

Reflexul fotomotor are la bază variația diametrului pupilar, în sensul creșterii (midriază) sau scăderii (mioză) acestuia la reducerea și, respectiv, la creșterea intensității luminoase, prin contracția simpatică a mușchiului iridodilatator și cea parasimpatică a mușchiului iridoconstrictor al pupilei. Acest act reflex iridomotor este declanșat atât de variația intensității luminoase prin reflexul fotomotor, cât și independent de acesta, în mod complementar, în cazul reflexului de acomodare la distanță.

Calea iridoconstrictoare, sau a *miozei*, este constituită din patru neuroni suprapuși până la un punct căii acomodației, și anume:

— un neuron retinian, similar căii reflexului de acomodare;

— un neuron tecto-nuclear, cu releu în nucleul vegetativ parasimpatic Edinger-Westphal (nervul III);

— un neuron preganglionar parasimpatic atașat la nervul III, cu releu în ganglionul oftalmic;

— un neuron postganglionar, cu origine în ganglionul oftalmic, care, pe calea nervilor ciliari scurți, inervează mușchii iridoconstrictori.

Calea iridodilatatoare, sau a *midriazei*, este constituită, de asemenea, din patru neuroni pe un traiect mult mai larg decât în cazul celorlalte arcuri reflexe:

— primul neuron pupilar se atașează aceleiași căi descrise anterior;

— neuronul tecto-spinal, ca al doilea neuron, se atașează bandeletei longitudinale posterioare în asociație cu releul medular cervico-dorsal (C_8—D_2) în centrul cilio-spinal Budge (coloana intermediolateralis);

— un neuron preganglionar simpatic, cu releu în ganglionul cervical superior;

— un neuron postganglionar simpatic, cu origine în ganglionul cervical superior, care, după ce se atașează nervului carotidian al simpaticului cervical și ramurii oftalmice a trigemenului via ganglionul oftalmic, se dirijează pe calea nervilor ciliari lungi spre fibrele musculare iridodilatatoare.

Prin distribuția bilaterală a fibrelor retiniene în nucleii pretectali și cei ai nervului oculomotor comun, reflexul fotomotor, ca și cel de acomodare, este consensual, astfel încât solicitarea directă a unui singur ochi antrenează indirect un răspuns consensual la ochiul nesolicitat.

Reflexul de acomodare la distanță este destinat modificării curburii cristalinului, în sensul accentuării acesteia prin intervenția mușchiului ciliar, pentru a asigura stabilitatea focarului macular al imaginii în apropierea obiectului de ochi, fiind însoțită de creșterea diametrului pupilar, independentă de variația intensității luminoase.

Calea acomodării la distanță este constituită, de asemenea, din patru neuroni dispuși în ordinea următoare:

— un neuron retinian, conținut în contingentele de fibre pupilare terminate în tuberculii cvadrigemeni anteriori;

— un neuron tecto-nuclear, destinat nucleilor vegetativi (Perlia) (nervul III);

— un neuron preganglionar al parasimpaticului cranian atașat oculomotorului comun (nervul III), cu releu în ganglionul oftalmic;

— un neuron postganglionar parasimpatic atașat nervilor ciliari scurți, care inervează mușchiul ciliar.

De remarcat că acomodarea urmează totdeauna convergenței, așa încât se presupune că impulsurile proprioceptive plecate din mușchii extrinseci ai globilor oculari în cursul convergenței sunt aferente și pentru reflexul de acomodare, pe căile motricității intrinseci descrise mai sus. Leziunile tectumului mezencefalic, în particular cele de origine sifilitică,

prin atingerea electivă a centrului fotomotor, duc la dispariţia reflexului pupilar la lumină, cu păstrarea celui de acomodare la distanţă, simptom consemnat în patologie ca semnul Argyl-Robertson.

Reflexele oculo-cefalogire: declanşate de apariţia într-o zonă a câmpului vizual a imaginii unui obiect sau a unui stimul luminos, aceste reflexe sunt însoţite de rotirea direcţionată a ochilor şi capului, cu urmărirea ulterioară oculo-cefalică a acestuia în cazul când obiectul este în mişcare. Deşi la animalele inferioare reflexele oculo-cefalogire la lumină şi zgomot se închid în punte, pe măsura evoluţiei filogenetice spre animale superioare şi om mezencefalul îi preia locul, prin închiderea lor la nivelul tuberculilor cvadrigemeni sau chiar la nivelul scoarţei occipitale.

Reprezentate de mişcări conjugate ale capului şi ochilor, oculocefalogiria este asigurată prin activitatea sinergică a musculaturii extrinseci oculare şi a celei cefalice rotatorii, având drept consecinţă păstrarea unui paralelism al axelor optice pentru vederea binoculară şi declanşarea unor mişcări de rotaţie a capului pentru a dirija privirea în direcţia care depăşeşte plaja oculară doar de rotaţia oculară.

Mişcările de lateralitate oculară impun cooperarea sinergică a nervilor VI şi III, alături de cele de convergenţă, pentru adaptarea la distanţă a vederii; sediul acestui act reflex este în nucleul Perlia, conectat direct cu tuberculii cvadrigemeni anteriori.

La baza declanşării oculo-cefalogiriei reflexe, semivoluntară sau voluntară, stă calea somatică oculomotorie, cunoscută sub denumirea de calea oculo-cefalogiră, descrisă deja la funcţiile motorii ale SNC.

De consemnat că aria 19 corticală şi zona extrapiramidală asigură oculogiria semivoluntară sau reflexă în strânsă relaţie cu centrii văzului, ceea ce explică ataşarea acestor căi la fasciculul geniculat, apoi la calea aberantă Déjerine, pentru a se alătura în final nervului oculomotor comun şi celui spinal medular.

Mişcările globilor oculari sunt astfel corelate mişcărilor capului şi anumitor adaptări posturale, luând parte la realizarea diverselor stereotipuri dinamice. Asemenea activităţi motorii sunt asigurate printr-o reglare adaptativă continuă a tonusului muscular de natură reflexă, prin participarea unor structuri proprii sau omoloage mezencefalice, reprezentate de nucleul roşu, substanţa neagră, alături de substanţa reticulată, implicată, după cum se ştie, în modularea sistemului gamma eferent. Legat de aceasta, nu întâmplător mezencefalul ar participa la realizarea unui mare număr de reflexe statice şi statokinetice, unele dintre acestea necesitând pentru elaborarea lor implicarea şi a celorlalte etaje ale trunchiului cerebral şi medular.

Reflexele statice adaptează tonusul muscular fie pentru menţinerea unei anumite poziţii (reflexe posturale), fie în vederea revenirii la aceasta după pierderea ei (reflexe statice de redresare).

Reflexele statice posturale antrenează în elaborarea lor un număr mai mare sau mai mic de efectori, distingându-se reflexele de postură locală (reacţia de magnet şi de susţinere), segmentare (reflexul de extensie încrucişată), intersegmentare (reacţia de sprijin la stimulare zonală) şi generale (reflexele tonice labirintice, reflexele tonice cervicale).

Reflexele statice de redresare participă la readucerea organismului în poziţia iniţială de echilibru din oricare altă poziţie, îmbrăcând forma de reactivitate variată, după receptor şi grupele musculare antrenate în realizarea lor. Dintre acestea fac parte reflexele labirintice, cele de redresare a corpului asupra capului sau a corpului asupra corpului, precum şi reflexele de redresare optice.

Reflexele statokinetice sunt foarte rapide, intervenind prin informaţiile labirintice în adaptarea dinamică a tonusului muscular pentru păstrarea unei poziţii normale a trunchiului şi membrelor în timpul diverselor deplasări, fie în ansamblu, fie ale unor segmente; dacă acestea sunt insuficiente sau poziţia a fost pierdută, intervin reflexele posturale de redresare, care sunt cu mult mai lente. Dintre reflexele statokinetice, amintim pe cele cu participarea proprioceptorilor (proprioceptive) şi pe cele cu participarea labirintului (reflexe vestibulare).

Atât reflexele statice, cât şi cele statokinetice intervin în menţinerea poziţiei normale a corpului şi capului în orice circumstanţă, prin ajustarea tonusului muscular şi declanşarea unor mişcări corectoare adecvate.

Dat fiind variabilitatea receptorilor implicaţi în declanşarea unor astfel de reflexe, proprio- sau exteroceptorii, căile aferente, centrii şi căile eferente ale arcurilor reflexe diferă de la un reflex la altul, având drept consecinţă antrenarea unor muşchi sau grupe musculare reglate tonic prin diverşi centri situaţi în trunchiul cerebral şi, mai cu seamă, la nivelul mezencefalului. Din cele elaborate cu participarea mezencefalului, consemnăm: reflexele de redresare labirintice şi cele ale corpului asupra corpului, cu centrul reflex în nucleul roşu şi porţiunea adiacentă a substanţei reticulate mezencefalice, reflexele de redresare a corpului asupra capului sau a capului asupra corpului, cu sediul în apropierea nucleului roşu, şi reflexele de redresare a gâtului, cu sediul în porţiunea caudală a mezencefalului, precum şi reflexele de redresare optice, cu sediul în substanţa reticulată din apropierea nucleului roşu, cu participarea, în acelaşi timp, a cortexului vizual şi a zonelor reflexogene motorii oculocefalogire.

În *reflexele de redresare labirintică*, deplasarea fluidului endolimfatic sau a otolitelor din timpul diferitelor poziţii ale corpului în spaţiu generează un semnal informaţional gravitaţional la nivelul labirintului membranos care, prin contracţia reflexă a musculaturii, determină menţinerea sau readucerea imediată a capului în poziţia normală din spaţiu. Când este posibil, prin reflexele de redresare corp-corp are loc redresarea poziţiei corpului în prelungirea normală a direcţiei capului, prin reflexe proprioceptive, cu punct de plecare de la proprioceptorii gâtului.

Reflexele de redresare a corpului asupra capului se realizează prin excitaţii exteroceptive asimetrice de la nivelul zonei de contact cu suprafaţa de susţinere, având drept răspuns reacţia de redresare a capului.

Reflexele de redresare corp-corp produc o redresare a corpului ca în situația precedentă, chiar în prezența capului imobilizat prin excitarea inegală a diferitelor zone corespunzătoare a două părți simetrice ale corpului.

Reflexele de redresare a gâtului sunt declanșate prin excitarea proprioceptorilor din regiunea gâtului, atunci când capul are poziție anormală față de trunchi și invers, ceea ce duce la reajustarea și alinierea unora din segmente în raport cu celelalte.

Reflexele de redresare optice permit controlul cu ajutorul cortexului vizual-occipital și centrilor mezencefalici oculo-cefalogiri a poziției normale a corpului în spațiu, în vederea readucerii la poziția normală numai în cazul menținerii ochilor deschiși.

Reflexele labirinto-kinetice, declanșate prin excitarea receptorilor din canalele semicirculare sau vestibul, sunt sub dependența atât a nucleului roșu mezencefalic, prin fasciculele sale rubro-spinale, cât și sub dependența căilor eferente motorii, distribuite mușchilor gâtului, membrelor și șanțurilor vertebrale.

Dintre acestea, rețin atenția reflexele care intervin pentru menținerea echilibrului în timpul deplasărilor într-un vehicul care circulă cu o accelerație unghiulară sau liniară (reacția liftului), prin accelerarea sau frânarea bruscă ori luarea curbelor în loc. Tot în cadrul acestor reflexe sunt incluse și cele declanșate prin învârtirea rapidă a corpului (poziția de discobol) sau în cazul eliminării bruște a punctelor de sprijin al membrelor inferioare (reacția de pregătire pentru săritură). De menționat că reacția de pregătire la săritură se asociază reflexelor statokinetice, întrucât reprezintă o formă particulară a reflexelor labirintice de progresie, care pun membrele într-o poziție ce declanșează reacția de sprijin de îndată ce ele ating solul.

Rolul axului cerebro-spinal și, în special, al mezencefalului în activitatea reflexă tonigenă este, după cum se știe, mai pregnant evidențiată prin practicarea experimentală a unor secțiuni de-a lungul axului cerebro-spinal, din care cea transrubrică (intercoliculară Sherrington) este însoțită de o așa-zisă „rigiditate de decerebrare" reprezentată de flexiunea statokinetică cu persistența doar a reflexelor de redresare a gâtului. Un astfel de sindrom s-ar datora unei hipertonii marcate a mușchilor extensori antigravitaționali, drept consecință a unei hiperactivități alfa-gamma, în care formațiunea reticulată activatoare, nucleul roșu și, în special, substanța neagră a mezencefalului ar fi cu precădere implicate (vezi funcțiile senzoriale și motorii ale SNC, fiziologia posturii și locomoției umane).

20.15. SOMNUL ȘI VEGHEA

Somnul este un act comportamental ciclic (reversibil), determinat de nevoia imperioasă de repaus și concretizat prin suprimarea parțială a sensibilității și funcțiilor conștiente de relație, rezoluție musculară, reducerea funcțiilor vegetative și activitate onirică. Posibilitatea de revenire imediată din această stare este criteriul fundamental care diferențiază somnul de altă stare de pierdere a reactivității critice (sincopa, coma, hipnoza, absența epileptică și narcoza). Un alt criteriu de diferențiere a stării de somn, de comă și narcoză îl reprezintă păstrarea unui anumit grad de integrare senzorială.

Subiecții privați de somn acuză oboseală și o stare de disconfort. După câteva zile de insomnie, performanțele psiho-motorii diminuează, apar semne de oboseală mintală, așa încât somnul pare să aibă un rol reparator al sistemului nervos. Suprimând funcțiile de relație cu mediul înconjurător și lăsând intacte pe cele vegetative, de întreținere a proceselor vitale, somnul permite refacerea potențialului energetic și funcțional al organismului, în vederea reluării activității sale normale odată cu trecerea la starea de veghe. În acest sens, se spune că „nu dormim pentru că suntem obosiți, ci pentru a nu ajunge în stare de oboseală".

Ca manifestare periodică de repaus, somnul fiziologic este un fenomen ritmic legat de alternanța zi-noapte și ocupă aproximativ o treime din viața noastră.

Structurile reticulate activatoare de la nivelul trunchiului cerebral au un rol deosebit în condiționarea activității atât în sfera vegetativă, cât și în viața de relație. Sistemul reticulat activator ascendent deține un rol important și în realizarea unor aspecte comportamentale din starea de veghe.

Scăderea activității sistemului reticulat ascendent (dezactivarea) diminuează tonusul cortical, reduce reflectivitatea și motricitatea spontană, scade tonusul simpatic și îl crește pe cel parasimpatic. Aceste manifestări apărute ca urmare a scăderii activității formațiunii reticulate sunt regăsite în cursul somnului. Cum structurile spinale și corticale au sensibilitate diferită la descărcările reticulate, anumite funcții vor fi mai profund afectate, în timp ce altele vor fi mai puțin influențate, prin diminuarea activității substanței reticulate. Așa se explică de ce funcțiile de relație sunt profund afectate, în timp ce funcțiile vegetative sunt mai puțin modificate.

Somnul este un comportament instinctiv. Faza preparatorie a somnului poate fi considerată ca o stare de apetență. Satisfacerea nevoii de somn este la fel de importantă ca și a celorlalte necesități fundamentale (foame, sete etc.) care declanșează comportamente instinctive adecvate.

20.15.1. ETAPELE DE DESFĂȘURARE A STĂRII DE SOMN

Faza de adormire. În timp ce stările de veghe susținută și somn instalat se pot identifica cu ușurință, recunoașterea etapelor de trecere de la veghe la somn este dificil de precizat. Aceste etape sunt uneori mai evidente, dar alteori se desfășoară cu o rapiditate mai mare

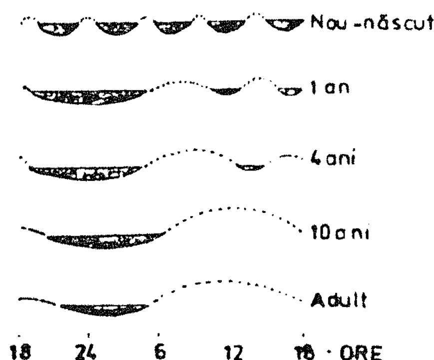


Fig. 565. Evoluția alternanței stărilor de veghe și somn la om, în cursul dezvoltării ontogenetice.

și aceasta în funcție de condițiile fiziologice în care se găsește subiectul dat (oboseală, altitudine etc.). În general, aceste etape care se interpun între starea de veghe și somn sunt cunoscute sub numele de faza de adormire și care, din punct de vedere subiectiv, se caracterizează printr-o stare de toropeală, apatie, torpoare și, în cele din urmă, printr-o senzație de plutire. Activitatea voluntară diminuează, vorbitul se aude, dar nu se înțelege ceea ce se vorbește, percepțiile vizuale și auditive devin fără semnificație, mecanismele asociative persistă, dar fără participarea intelectuală.

În această perioadă apar imagini hipnagogice, cu caracter simbolic sau în legătură cu stimulări exterioare. De asemenea, pot să apară mioclonii fără semnificație patologică, respirație periodică, mișcări sacadate ale ochilor, căderea pleoapelor etc.

Durata somnului în decursul a 24 de ore este diferită în funcție de vârstă. Astfel, la nou-născut, somnul ocupă 22 de ore, la 3 luni 18 ore, la 6 luni 16 ore și descrește apoi după o curbă liniară, pentru ca la vârsta de 20 de ani să cuprindă 8 ore din nictemer și să se mențină la această valoare în tot cursul vieții. Desigur, durata de somn variază de la o persoană la alta, de la 6 la 9 ore, și se desfășoară după vârsta de un an aproape exclusiv noaptea (fig. 565).

Trezirea spontană poate fi considerată ca o etapă inversă adormirii.

Starea de somn. Somnul se caracterizează printr-o serie de manifestări particulare somatice și vegetative, iar profunzimea sa este evaluată în funcție de amplitudinea acestor fenomene care îl însoțesc. De obicei, se urmărește gradul de excitabilitate a subiectului respectiv, prin intensitatea stimulului senzorial (auditiv, tactil) necesar pentru a provoca trezirea. Un alt indicator al profunzimii somnului îl reprezintă traseul electroencefalografic.

Se observă din figura 566 că somnul atinge gradul cel mai ridicat de profunzime către sfârșitul primei ore, pentru ca apoi să descrească succesiv.

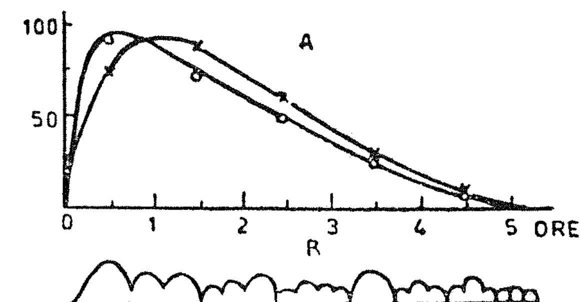


Fig. 566. Evoluția profunzimii somnului. *A:* Reprezentarea grafică a paralelismului dintre evoluția traseului cu unde delta (cerculețe) și a pragului stimulului auditiv capabil să trezească organismul (x). *B:* Variația pragului de excitabilitate auditivă în cursul somnului nocturn (Kleitman, 1939).

Semne caracteristice somnului. *Activitatea motorie.* Semnele cele mai caracteristice privind motilitatea organismului în timpul somnului sunt absența mișcărilor spontane și scăderea tonusului muscular. Înregistrările electromiografice pun în evidență o scădere importantă a tonusului de repaus, dar fără ca acesta să dispară complet. Fiecare subiect adoptă anumite poziții caracteristice în timpul somnului și aceasta demonstrează că tonusul muscular este prezent la anumite grupe musculare. Studii actografice pun, de asemenea, în evidență faptul că în timpul somnului nu există decât o imobilitate relativă.

În ceea ce privește activitatea reflexă, se observă că reflexele osteotendinoase sunt deprimate când subiectul este bine adormit, în timp ce în faza de adormire aceste reflexe sunt exagerate. Reflexele de apărare (flexiune) persistă mult timp la subiectul adormit.

Controlul cortical al anumitor mișcări automate este scăzut sau chiar suprimat în cursul somnului. Mai ales în perioada de somn profund, se observă o inversare a reflexului cutanat plantar (Babinski), o accentuare a reflexului de prehensiune etc. Toate aceste fapte probează diminuarea activității corticale, care caracterizează starea de somn.

Manifestări vegetative. Modificările activității organelor interne în cursul somnului sunt mai puțin evidente, așa încât aprecierea lor se realizează adesea cu dificultate. Această dificultate este cu atât mai pronunțată, cu cât în majoritatea cazurilor ele se suprapun peste variațiile nictemerale ale funcțiilor vegetative. În general, în timpul somnului se produce o scădere a tonusului simpatic și o creștere a celui parasimpatic.

In activitatea aparatului cardio-vascular se observă atât o scădere a frecvenței cardiace, cât și a presiunii arteriale. În ceea ce privește circulația sângelui în diversele regiuni ale organismului, se constată o creș-

tere a circulației superficiale însoțită de modificarea repartiției sângelui în teritoriul visceral.

Secreția sucului gastric scade în timpul somnului, în timp ce la trezire se observă o creștere bruscă. Crește cantitatea de sudoare secretată și aceasta pentru realizarea mai ales a fenomenelor de termoliză.

Frecvența și amplitudinea mișcărilor respiratorii se modifică, de asemenea, în cursul somnului, având drept rezultat creșterea presiunii parțiale a CO_2 din aerul alveolar.

Manifestări electroencefalografice în cursul somnului. Inițiate în urmă cu aproximativ 50 de ani, studiile electro-fiziologice din cursul somnului au adus date prețioase pentru elucidarea și sistematizarea diferitelor faze ale acestuia; în momentul de față reprezintă un instrument de lucru foarte prețios în studierea somnului patologic. Coroborarea datelor electroencefalografice cu acelea obținute prin înregistrarea concomitentă a manifestărilor altor organe (metoda poligrafică) reprezintă o metodă larg utilizată atât pentru precizarea tulburărilor de somn, cât și în urmărirea efectelor terapeuticii întreprinse. Traseele electroencefalografice arată o evoluție continuă de fusuri și unde lente (delta) în cursul somnului și aspecte tranzitorii particulare. S-a pus în evidență că aspectul electroencefalografic caracteristic pentru cea mai mare parte a perioadei de somn este întrerupt de perioade cu un traseu asemănător cu cel înregistrat în stare de veghe. Datorită acestui fapt se descriu astăzi, din punct de vedere electroencefalografic și comportamental, două tipuri de somn: somn lent și somn rapid.

Somnul lent este numit și „clasic" (pentru că a rămas pentru o lungă perioadă de timp singurul descris) sau somn sincronizat, datorită aspectului electroencefalografic caracteristic care îl însoțește. Acesta se caracterizează prin manifestări electroencefalografice descrise în studiile lui Loomis sub formă de fusuri și unde lente. Stadiul respectiv coincide cu mișcări lente și pendulare ale ochilor, menținerea tonusului muscular — în mod particular la mușchii cefei. Fusurile și undele lente se înregistrează în special în regiunile frontale și asociative.

Somnul rapid mai este numit și somn paradoxal (Jouvet), întrucât se însoțește de un traseu electroencefalografic asemănător cu cel înregistrat în starea de veghe. Somnul paradoxal se mai numește somn rapid, somn desincronizat, sau REM, *rapid eye movements*. În această perioadă, tonusul muscular este complet dispărut, apar mișcări frecvente și rapide ale globilor oculari și modificări cardio-respiratorii din cele mai marcate. Reflexele miotatice și cutanate sunt deprimate; se observă, de asemenea, mișcări discrete la nivelul extremităților distale ale membrelor. Mioza este deosebit de pronunțată, temperatura la nivelul encefalului crește, trădând o creștere a metabolismului cerebral.

Somnul paradoxal reprezintă aproximativ 18—22% din durata totală a somnului în cursul nopții, apare după o perioadă mai mult sau

mai puțin lungă de somn lent, mai ales către dimineață. Aceste perioade durează 5—30 de minute, se repetă de mai multe ori în cursul somnului la intervale de aproximativ 90—120 de minute.

În timp ce instalarea somnului lent se face progresiv, trecându-se prin stadii diferite, somnul paradoxal survine brusc în 1—2 secunde.

Somnul paradoxal este profund, având pragul de trezire comportamentală mult mai ridicat față de somnul lent. În această perioadă se produc visele; dacă un subiect se trezește în timpul somnului paradoxal, el este capabil aproape de fiecare dată să descrie visul.

Deci, somnul lent și somnul rapid sunt două etape diferite care au substrat morfologic și mecanism de apariție diferit.

Clasic, somnul lent prezintă patru stadii cu aspect particular din punct de vedere electroencefalografic și comportamental.

Prima fază este de adormire (stadiul A); ea se caracterizează prin alternanța de ritm alfa cu ritm rapid, de voltaj scăzut; este faza de somn lejer (fig. 567).

Faza a doua de somn confirmat (stadiul B) se traduce electroencefalografic prin apariția de fusuri pe un fond încă de activitate rapidă. In această fază, vigilența este foarte coborâtă, iar stimulii auditivi, chiar dacă nu sunt capabili din punct de vedere al intensității să producă tre-

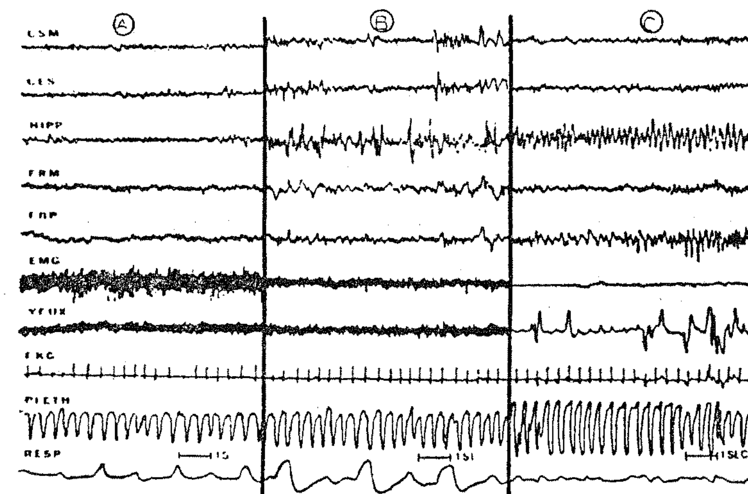


Fig. 567. Înregistrări poligrafice în timpul stadiilor *A* (veghe), *B* (somn lent)) și *C* (somn profund). CSM, CES, potențiale corticale. HiPP, hipocamp. FRM, formațiune reticulată mezencefalică. FRP, formațiune reticulată pontină. EMG, electromiogramă. YEUX, mișcarea globilor oculari. ERG, electroretinogramă. PLETH, pletismogramă. RESP, respirație.

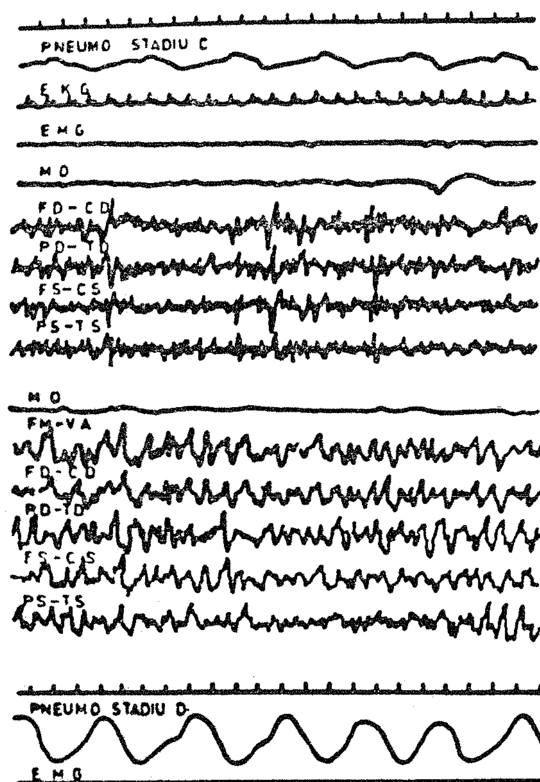


Fig. 568. Evoluția parametrilor funcționali în timpul stadiilor C și D de somn profund. Mo, mișcarea globilor oculari. FD—CD, PD—TD, FS—CS, PS—TS, FM—VA, derivații electroencefalografice.

zirea, se înscriu pe EEG prin două sau trei unde lente și de amplitudine mare (complexul K).

Stadiul al treilea (stadiul C) este de somn profund, caracterizat prin apariția de unde delta lente, în timp ce fusurile își fac prezența din ce în ce mai rar. În această perioadă, doar anumiți stimuli sunt capabili să trezească organismul din somn, cum ar fi strigarea pronumelui sau strigătul copilului pentru mamă (fig. 568).

Faza a patra (stadiul D), cunoscută și sub numele de fază de somn profund, cu prag ridicat de trezire, se însoțește de un traseu mai ales cu unde lente.

Unii autori consideră somnul paradoxal ca al cincilea stadiu al somnului nocturn. Această fază de somn paradoxal nu este precedată de fiecare dată la toate etapele descrise anterior. Astfel, după ce trece prin toate fazele, somnul lent este întrerupt de 5—6 ori de perioade de somn paradoxal. Aceste perioade de somn lent și paradoxal formează un ciclu de somn.

20.15.2. EFECTELE FIZIOLOGICE ALE SOMNULUI

Somnul are două efecte principale: primul se răsfrânge asupra neuronilor înșiși, iar al doilea se repercutează asupra altor structuri din organism. Efectele asupra neuronilor sunt de departe cele mai importante. Starea de veghe prelungită se însoțește de o perturbare progresivă a proceselor de atenție și a manifestărilor comportamentale ale subiectului respectiv. Răspunsul organismului față de situații din mediu devine din ce în ce mai greoi (perioadă de latență mai mare, amplitudine redusă) către sfârșitul zilei (perioadei de veghe). În același timp, se instalează o stare de iritabilitate sau chiar manifestări de tip psihotic dacă perioada de veghe se prelungește mai mult timp. Din aceste exemple rezultă că somnul restabilește „echilibrul" între diferitele părți ale sistemului nervos central. Este probabil ceva asemănător cu ceea ce se întâmplă și în computerele electronice, revenirea gradată la momentul zero *(base line)* după o lungă perioadă de lucru. În absența oricăror probe funcționale sigure, pe baza doar a modificărilor psihologice cunoscute, se poate trage aceeași concluzie, și anume că somnul readuce funcțiile sistemului nervos la capacitățile normale.

Privarea de somn timp de o noapte determină creșterea perioadei de somn în cursul nictemerului următor; este fenomenul de *„rebound"* al somnului. Privarea exclusivă de somn paradoxal determină același fenomen care interesează somnul desincronizat. Fenomenul de *„rebound"* observat în cursul somnului, în general, sau al somnului paradoxal, în particular, constituie un argument în favoarea rolului homeostazic al somnului. Este interesant de urmărit acțiunea unor medicamente utilizate în psihiatrie asupra somnului. Neurolepticele folosite în episoadele delirante reduc activitatea onirică, care, în mod obișnuit, este exagerată în aceste stări. În același timp, procesele mentale sunt mult mai coerente, iar halucinațiile dispar. Substanțele halucinogene determină o creștere a duratei fazelor de vis.

Somnul lent pare să fie legat de procese restaurative, în general anabolice. Această ipoteză este susținută de variațiile observate în activitatea secretorie a unor glande endocrine, ai căror hormoni joacă un anumit rol în metabolismul organismului. Astfel, în cursul primelor două ore de somn lent se produce la aproximativ 95% din persoane o creștere importantă a secreției hormonului de creștere. Creșterea secreției de hormon antidiuretic se produce în perioada de timp în care nivelul ACTH și al corticosteroizilor atinge nivelul cel mai scăzut. De asemenea, în această primă perioadă a somnului, când fazele de somn paradoxal sunt încă rare sau de scurtă durată, catabolismul protidic este foarte scăzut, în timp ce procesele anabolice prezintă un maximum de intensitate. Ipoteza cea mai admisă cu privire la rolul somnului paradoxal constă în a oferi, pentru tratamentul sistemului nervos, informațiile cele mai utile acumulate în cursul zilei. Acest tratament dă posibilitatea subiectului să profite cât mai eficace de aceste informații. Cele mai utile informații pentru un organism sunt însă acelea a căror încărcare emo-

țională este cea mai ridicată. În acest sens, se pare că există relații între somnul paradoxal și viața emoțională individuală. De altfel, s-a observat că privarea de somn paradoxal nu perturbă fixarea unor date cu caracter pur cognitiv (memorarea unei liste complete de cuvinte care reprezintă un material mnemonic neutru), dar afectează învățarea unor date care includ și factori emoționali, cum ar fi memorarea unei liste de cuvinte incomplete, care reprezintă un material mnemonic emoțional neobișnuit. S-a observat, de asemenea, că șobolanii, în cursul elaborării unor reflexe condiționate de evitare a unor stimuli nocivi, prezintă o creștere semnificativă a numărului și duratei fazelor de somn paradoxal. Durata nictemerală de somn paradoxal devine normală atunci când performanța a atins un platou. Animalele care au capacitatea scăzută de învățare nu prezintă creșteri ale somnului paradoxal.

Somnul paradoxal pare a fi necesar și pentru asimilarea unor informații neobișnuite, asociate cu o încărcare afectivă.

Asupra funcțiilor somatice, somnul nu are decât efecte moderate, ele fiind rezultatul modificărilor în activitatea sistemului nervos și se manifestă prin scăderea excitabilității. În timpul stării de veghe activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic este exaltată, în timp ce impulsurile nervoase cu destinație musculatura somatică sunt crescute, în vederea realizării unui tonus crescut al musculaturii scheletice. Spre deosebire de starea de veghe, în timpul somnului activitatea simpatică este scăzută, dar tonusul parasimpatic este ocazional crescut. Presiunea arterială scade, frecvența pulsului este mai joasă, vasele cutanate se dilată, uneori activitatea tractului gastro-intestinal crește, iar mușchii intră într-o stare de relaxare completă. În același timp, metabolismul bazal scade cu aproximativ 10—20%.

20.15.3. MECANISME DE PRODUCERE A SOMNULUI

Datele clasice descriu sistemul reticulat ca reprezentând numitorul comun atât al proceselor din cursul somnului, cât și din starea de veghe. Astfel, creșterea excitabilității sistemului reticulat activator este însoțită de comportament caracteristic stării de veghe și desincronizare electroencefalografică, în timp ce scăderea excitabilității acestuia determină apariția somnului sau comă cu sincronizare EEG.

Formațiunea reticulată. Numeroase cercetări experimentale au pus în evidență că în sistemul reticulat există anumite zone care, prin stimulare, produc desincronizare electroencefalografică, dar care nu se suprapun zonelor care induc comportamentul de veghe. În consecință, se consideră sistemul reticulat ca fiind format din mai multe regiuni, care au rol în reglarea diferitelor stări comportamentale din timpul somnului și stării de veghe (fig. 569). Totuși, pentru realizarea stării normale de

veghe la animalul intact, sistemul reticulat trebuie privit ca o unitate funcțională.

Starea de veghe fiind rezultatul proiecției difuze la nivel cortical a influxurilor prin intermediul sistemului reticulat activator ascendent, se pune întrebarea: somnul este un fenomen pasiv, rezultat al lipsei de activitate a acestui sistem sau există un alt sistem a cărui activitate este antagonică primului? În acest din urmă caz, somnul se consideră a fi un fenomen activ, rezultat al activității neuronale din diversele regiuni ale sistemului nervos central.

Somnul privit ca un fenomen pasiv era interpretat, chiar după evidențierea sistemului reticulat activator, ca un proces de deaferentare a cortexului cerebral. În aceste condiții, nu s-a putut explica însă ritmicitatea sa zilnică. Somnul cu unde lente poate, în anumite cazuri, să urmeze după diminuarea activității formațiunii reticulate. Somnul nu înseamnă neapărat absența stării de veghe, de vigilență, fiind diferit de starea de narcoză sau de comă, care au în comun doar pierderea stării de conștiență și sincronizare electroencefalografică ca urmare a diminuării activității sistemului reticulat activator ascendent.

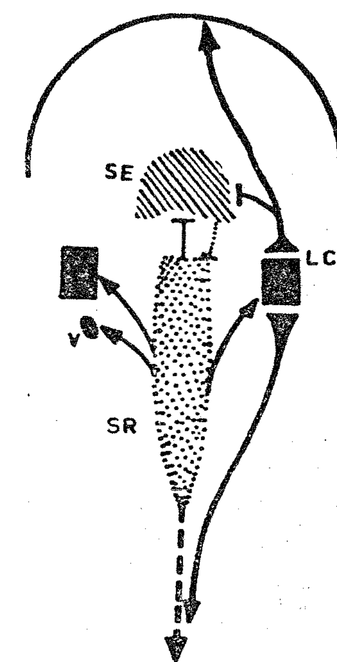


Fig. 569. Reprezentarea schematică a structurilor responsabile de producerea etapelor somnului (Jouvet, 1967). Zona punctată, sistemul rafeului (SR) responsabil de declanșarea somnului lent. LC, locus coeruleus, responsabil de inhibiția tonusului muscular din timpul somnului paradoxal (săgeată continuă descendentă). Zona hașurată, sistemul de veghe mezencefalic. Săgețile dintre SR—LC corespund declanșării somnului paradoxal de către somnul lent. SE, sistemul de trezire. V, nucleul vestibular.

Un subiect poate să adoarmă spontan fără să existe o deaferentare reticulată prealabilă, adică o reducere a volumului de aferențe activatoare la nivelul formațiunii reticulate.

Tot mai mulți cercetători cred astăzi că somnul este un fenomen activ, întrucât excitarea unor anumite regiuni din SNC (zone sau centri) produce alături de sincronizare electroencefalografică și semne comportamentale de somn. Dintre aceste zone, unele au rol în producerea somnului lent, iar altele în somnul profund.

Alte structuri nervoase responsabile de apariția somnului. Numeroase date experimentale evidențiază rolul unor structuri nervoase în inducerea comportamentului de somn și a componentelor sale electroencefalografice. De altfel, s-a observat că părțile rostrale ale două prepa-

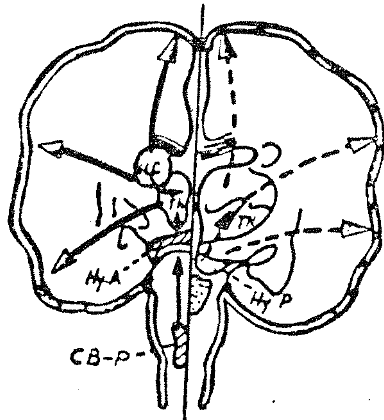


Fig. 570. Schema mecanismelor reticulo-corticale ale stărilor de veghe și somn lent. Liniile discontinue, sistemul de veghe [formațiunea reticulată, hipotalamusul posterior (Hy. P), talamusul median (TH)]. Liniile continue, sistemele hipnogene de sincronizare [centrii bulbo-pontini (CB—P), hipotalamusul anterior (Hy. A), talamusul median, nucleul caudat (NC)].

rate al căror nevrax a fost secționat transversal (primul la nivel intercolicular, altul la nivel medio-pontin, pretrigeminal) și care primesc aferențe sensibil identice, prezintă comportament electroencefalografic opus. Primul este caracterizat printr-un traseu continuu sincronizat, în timp ce al doilea oferă un aspect constant desincronizat. Hipervigilența structurilor nervoase rostrale la preparatul cu secțiune medio-pontină nu poate fi explicată decât prin absența unui centru hipnic capabil să inhibe substanța reticulată facilitatoare, mai abundentă la acesta decât la animalele cu secțiune intercoliculară. Deci, faptul că somnul se aseamănă întru totul cu un comportament a sugerat căutarea evidențierii unui centru nervos care ar fi responsabil de acest proces. Acest centru ar avea rol de modulare activă a tonusului reticulat și, implicit, cortical, prin influențe ascendente și descendente.

Dintre structurile cu rol în apariția somnului cu unde lente (structuri sincronizate), amintim: diencefalul, trunchiul cerebral, zona bazală a creierului anterior etc. (fig. 570).

Zona diencefalică responsabilă de inducerea somnului se află lateral de pars intermedia, cuprinzând și o parte din nucleul intralaminar. Această arie a fost numită zonă hipnogenă, atribuindu-i-se rol de inhibiție a sistemului reticulat activator ascendent. Dacă se stimulează (în anumite condiții) acest centru apar o serie de manifestări caracteristice stării de somn, însoțite de sincronizare EEG.

O altă zonă responsabilă de apariția sincronizării electroencefalografice se află în formațiunea reticulată a trunchiului cerebral la nivelul *nucleului tractusului solitar* și al *nucleului reticular ventral.* Acțiunea hipnogenă a acestor structuri pare să se exercite fie direct, inhibând SRA, fie indirect, contracarând influențele excitatoare ale acestui sistem la un nivel mai înalt sau, în sfârșit, antrenând structurile sincronizatoare diencefalo-corticale.

Zona bazală a creierului anterior este, de asemenea, capabilă să producă un fenomen de sincronizare electroencefalografică. Date recente au pus în evidență că stimularea zonei bazale a creierului anterior produce inhibiția neuronilor din sistemul reticulat activator ascendent. De fapt, acest centru are o importanță mai mare în inducerea fenomenelor caracteristice somului decât ceilalți centri răspunzători de procesul de sincronizare electroencefalografică.

Regiunea preoptică, parte componentă a zonei bazale a creierului anterior, ar primi aferențe hipnogene atât de la cortexul temporal (piriform și prepiriform), cât și de la cortexul frontal (regiune orbitară sau cingulară anterioară). De la nivelul acestei răspântii pornește o cale hipnogenă, care, prin intermediul hipotalamusului lateral, ajunge în formațiunea reticulată mezencefalică. Astfel, zona bazală a creierului anterior ar realiza legătura cu centrul bulbar de sincronizare, amintit mai sus.

În afara acestor centri cu rol în declanșarea și menținerea stării de somn, au mai fost incriminate și alte zone nevraxiale, cum ar fi nucleul caudat, cortexul cerebral etc.

Structuri nervoase responsabile de somnul paradoxal. După cum s-a văzut, în timpul perioadei de somn paradoxal apar o serie de manifestări care reclamă intervenția a numeroase căi nervoase.

Centrul care declanșează somnul paradoxal este localizat în formațiunea reticulată pontină, de unde și numele de somn rombencefalic. Acesta cuprinde o serie de structuri necesare desincronizării electroencefalografice, mișcărilor rapide ale globilor oculari și hipotoniei musculare.

S-au descris doi nuclei cu importanță particulară pentru desincronizarea EEG din cursul somnului paradoxal: nucleul reticular pontin oral și nucleul reticular pontin caudal.

Lezarea acestor nuclei determină dispariția fazelor de somn paradoxal fără să modifice somnul lent. Fenomenul de activare corticală din această fază a somnului se pare că se realizează pe aceleași căi prin care se produc reacțiile de trezire — *arousal reactions.*

Mișcările rapide ale globilor oculari din timpul somnului paradoxal sunt dependente de nucleii vestibulari care, la rândul lor, sunt în legătură cu centrii de comandă din mezencefal.

Inducerea hipotoniei musculare este legată de activitatea de la nivelul nucleului locus coeruleus. Hipotonia musculară se realizează prin inhibiția reflexelor mono- și polisinaptice medulare.

Din datele prezentate anterior rezultă că, în timp ce structurile responsabile pentru somnul rapid sunt bine delimitate la nivelul protuberanței,

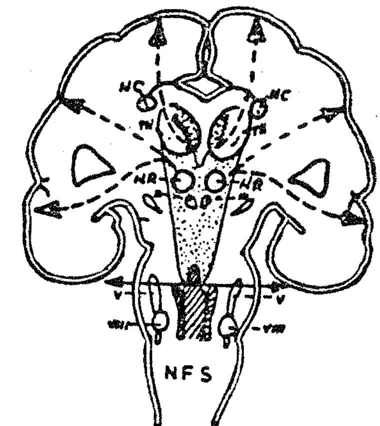


Fig. 571. Diagrama structurilor implicate în fenomenele de sincronizare și desincronizare: sistemul reticulat activator ascendent și sistemul reticulat talamic (săgeată întreruptă); sistemele de sincronizare bulbo-pontin și talamic (hașurat). NC, nucleul caudat. NR, nucleul roșu. TH, talamus. NFS, nucleul fasciculului solitar. V, nucleul vestibular, VNI, nucleul vestibular inferior.

formaţiunile nervoase capabile să producă somnul lent sunt mai puţin conturate (fig. 571).

Un alt fapt care trebuie reţinut este că somnul paradoxal reprezintă expresia unui proces activ.

Se pare că somnul nou-născutului are la bază mecanisme diferite faţă de cel al adultului. În timpul somnului, nou-născutul prezintă o stare permanentă de secuse musculare ale întregului corp; între secuse apare o stare de atonie musculară completă, de aceea somnul nou-născutului poartă denumirea de somn seismic. Din a doua săptămână de viaţă postnatală se pot identifica la pisică două tipuri de somn, fiecare caracterizat prin activitate corticală diferită.

20.15.4. MECANISME NEURO-CHIMICE IMPLICATE ÎN SOMN ŞI VEGHE

Preocupări în această direcţie există încă din antichitate, când, pe baza unor observaţii, s-au emis diverse ipoteze, dominate de nota mistică a vremii. Una dintre acestea considera instalarea somnului ca o consecinţă a retragerii sângelui din vase (Alcmeon). Această ipoteză este preluată ulterior, atribuindu-se arterelor de la nivelul gâtului, în virtutea acestui fapt, numele de artere carotide (fiind capabile să realizeze o irigare mai bogată sau mai precară a creierului, acestea ar determina starea de veghe şi, respectiv, de somn).

La începutul secolului nostru, s-a atribuit CO_2 rol hipnogen, iar, ulterior, a fost incriminată o hipnotoxină necesară pentru a se induce somnul (Pieron, 1912).

Abia în ultimii ani s-a izbutit să se izoleze din sângele venos cerebral al iepurilor o substanţă de natură proteică (Monnier şi colab., 1964), care, injectată apoi intravenos sau în ventriculii cerebrali la alte animale, a determinat instalarea somnului pentru o perioadă de timp. Această substanţă, a cărei structură chimică nu a putut fi încă precizată, a fost numită sugestiv „factorul hipnogen delta".

Concomitent cu aceste studii care au pus în evidenţă factorul hipnogen în sângele efluent cerebral, cercetările întreprinse de grupul condus de Papenheimer studiază prezenţa unor eventuali factori hipnogeni în lichidul cefalorahidian. Aceşti cercetători au identificat în lichidul cefalorahidian al caprelor private de somn o proteină cu greutate moleculară mică (factorul S). Această substanţă administrată la şobolani a crescut semnificativ durata somnului, dublată de scăderea activităţii motorii pentru o durată de aproximativ 6 ore.

Substanţa respectivă este diferită de toate celelalte substanţe mediatoare din creier care-şi dispută în prezent candidatura ca factori umorali ai somnului. Dintre acestea face parte, în primul rând, acetilcolina, având acţiuni neuro-sedative şi hipnogene. Este ştiut faptul că formaţiunile encefalice sunt foarte bogate în acetilcolină şi că pentru eliberarea acestui mediator Ca^{2+} este absolut necesar. Rolul Ca^{2+} în medianţia colinergică din timpul somnului a fost demonstrat indirect de Marinescu, Sager şi Kreindler, care au semnalat efectele hipnogene produse de administrarea intraventriculară de Cl_2Ca.

Principalii factori folosiţi pentru codificarea chimică şi echilibrul funcţional de către creierul uman sunt acetilcolina şi noradrenalina. Prezenţa în cantităţi mari atât a enzimelor formatoare, cât şi inactivante pentru cele două substanţe mediatoare, dublată de acţiunile lor antagonice la nivelul diverselor teritorii cortico-subcorticale constituie argumente în favoarea unui asemenea punct de vedere.

Interesant este faptul că noradrenalina, ca şi adrenalina, de altfel, acţionează nu numai în sens activator la nivelul formaţiunii reticulate mezencefalo-diencefalice, ci şi în sens invers, inhibitor, în teritoriul reticulat pontin. S-au acumulat numeroase date care precizează că DOPA, noradrenalina şi adrenalina sunt implicate în desfăşurarea somnului paradoxal.

În prezent, datorită cercetărilor întreprinse de Jouvet şi colaboratorii săi, se admite că, spre deosebire de faza paradoxală (profundă) a somnului, care pare a fi predominant catecolaminică, somnul superficial (lent) s-ar datora serotoninei (hormonul somnului). Între catecolamine şi serotonină se pare că există un sinergism metabolic şi funcţional. De reţinut că monoaminoxidaza (MAO) este principala enzimă degradativă a ambelor amine biogene şi că efectele lor hipnogene se însumează pentru a permite trecerea de la somnul superficial la faza sa profundă.

Somnul, ca fenomen activ, se datoreşte, după Jouvet, acţiunii inhibitorii succesive a serotoninei şi catecolaminelor din trunchiul cerebral, mai exact din nucleii ponto-reticular oral şi caudal ai formaţiunii reticulate pontine.

Abolirea activităţii conştiente corticale în somnul fiziologic s-ar datora, după această concepţie, inhibării formaţiunii reticulate activatoare ascendente de către aceşti nuclei, cu participarea serotoninei şi a catecolaminelor ca factori determinanţi ai intrării în stare de hiperactivitate a sistemului hipnogen ponto-reticulat. Fenomenul de suprimare temporară a funcţiilor conştiente de relaţie din cursul somnului nu înseamnă, aşadar, lipsa de activitate cerebrală sau simpla deaferentare produsă prin blocarea pasivă a sistemului reticulat activator ascendent de către hipnotoxinele fatigante, cum se credea altădată. Putem considera, deci, că somnul este un proces neuro-chimic activ, la care participă aminele biogene inhibitoare de la nivelul trunchiului cerebral, cu răsunet corespunzător atât ascendent, cât şi în sens descendent.

Dintre celelalte substanţe biologic active prezente în ţesutul cerebral, este de reţinut acidul gamma-aminobutiric (GABA), rezultat din decarboxilarea acidului glutamic. Concentraţia sa creşte în timpul somnului, grăbind apariţia de unde lente caracteristice primei faze a acestuia. GABA ar acţiona prin derivatul său hidroxilat şi gamma-butirolactona prevăzută cu acţiuni inhibitoare mai puternice.

De un interes teoretic şi practic crescând se bucură în ultimul timp nucleotidele ciclice, ca mesager biochimic posibil al efectelor neurohormonale exercitate de catecolamine, serotonină şi hormoni, în ge-

neral. În timp ce acțiunile centrale ale catecolaminelor par mediate la nivel neuronal de cAMP, cele ale acetilcolinei se realizează cu participarea cGMP. S-a observat mai întâi că privarea de somn paradoxal se însoțește de creșterea conținutului în adenozină al creierului, iar administrarea adenozinei în ventriculii cerebrali este urmată de apariția somnului cu particularitățile comportamentale și electrice caracteristice.

Privațiunea de somn este utilizată astăzi ca metodă de studiu, în scopul descifrării bazelor metabolice și umorale ale somnului. La voluntari s-a putut prelungi privațiunea de somn până la 264 de ore. Dezechilibrele metabolice și alterările histo-chimice care survin se aseamănă foarte mult cu cele descrise în bolile mintale.

Din această foarte succintă trecere în revistă a factorilor neuronali implicați în apariția stării de somn, rezultă că, deși nu s-a făcut încă pasul hotărâtor în domeniul cunoașterii mecanismelor biochimice intime de producere a somnului, există suficiente date experimentale care pot fi utilizate ca bază de plecare pentru cercetări viitoare.

20.15.5. VISELE

Până nu de mult, visele erau considerate ca parte integrantă a somnului. S-a observat însă că, din punct de vedere electroencefalografic, visul reprezintă o adevărată stare de veghe corticală, poate cea mai intensă, care contrastează cu intensitatea suprimării stării de veghe.

Din punct de vedere psihologic, visele reprezintă o trezire exlusivă în lumea interioară (o evocare a unor trăiri proprii), spre deosebire de starea de veghe, care deschide subiectului porțile către lumea exterioară.

După cercetările întreprinse de Jouvet (1962), s-a întrevăzut o strânsă legătură între faza paradoxală a somnului și activitatea onirică. S-au descris, ulterior, numeroase corelații electroencefalografice și comportamentale (mișcările rapide ale globilor oculari) între somnul paradoxal și vise. Nu se poate pune însă semnul egal între somnul profund și vise, întrucât nu se visează de fiecare dată când apare faza de somn profund. De asemenea, fătul și nou-născutul visează, deși nu au încă amintiri. În acest context, se crede că structurile nervoase responsabile cu activitatea onirică sunt organizate precoce, dar funcționează „în gol" atât timp cât copilul nu are bagaj de amintiri. Astfel, somnul paradoxal îmbracă aspectul de arhisomn, în timp ce somnul lent — de neosomn, cu rol în mod deosebit de a pune în repaus complet activitățile intelectuale.

Se pot considera, deci, visele ca o formă de activitate mintală din cursul somnului. În acest fel, amintirile înmagazinate în stare inconștientă în creier fac să reapară solicitările umorale sau excitațiile intero-, extero-, proprioceptive sau nociceptive, încă eficace în ciuda repausului senzorial.

În stare de veghe, nenumărate mesaje nervoase, oricare ar fi natura lor, se suprapun capitalului senzitivo-senzorial rezidual, se organizează în sistemele specifice și se asociază într-o ordine logică. În cursul somnului, modificările produse dezorganizează aceste funcții cerebrale și le fac tributare hazardului, imprimând viselor caracter de instabilitate, bizarerie și incoerență. Starea de vis este acompaniată de un oarecare grad de conștiență, susceptibil să lase urme mai mult sau mai puțin importante și durabile în memorie.

În aceste circumstanțe, s-a ivit întrebarea: faza paradoxală trebuie să fie inclusă ca parte integrantă a somnului? Răspunsul poate fi dublu, întrucât anumite aspecte comportamentale și absența totală a vigilenței îi conferă atribute de stare de somn, în timp ce aspectul electroencefalografic este foarte apropiat de cel de vigilență activă.

20.15.6. STAREA DE VIGILENȚĂ

După trezirea spontană sau provocată apare starea de vigilență. Vigilența reprezintă un nivel foarte ridicat de eficacitate fiziologică a organismului și care îi dă posibilitatea acestuia să fie informat cu tot ce se întâmplă în mediul extern și intern, în vederea adaptării la circumstanțele în care se găsește.

În vorbirea curentă, a fi în stare vigilă înseamnă a urmări foarte de aproape evenimentele care îl privesc (atenție), în vederea unui eventual răspuns (reacția de alertă) sau care îi acordă posibilitatea organismului de a pregăti cu grijă ceea ce are de făcut. În acest context, starea de veghe prezintă grade diferite de vigilență, care se întind de la repausul vigil (destindere, relaxare), până la cea mai înaltă concentrare mintală.

Mecanismul stării vigile se confundă cu al stării de veghe.

Ceea ce trebuie menționat este faptul că formațiunea reticulată prin mecanisme de *feed-back* gradează vigilența în funcție de stimulii din mediul extern, de activitatea somatică și vegetativă, de modificările compoziției chimice a mediului intern etc. Putem grupa, astfel, factorii care intervin în realizarea stării vigile în două grupe: senzitivo-senzoriali, ca urmare a recepționării diverșilor stimuli, și hormonali — umorali, între care intervenția adrenalinei este capitală.

După cum s-a văzut, formațiunea reticulată nu intervine în exclusivitate la realizarea stării de veghe, ea se comportă ca un colector al nenumăratelor mesaje ascendente în vederea activării cortexului cerebral, dar, în același timp, ea primește influențe corticale care exercită rol de supremație. Telencefalul nu răspunde pasiv la incitațiile activatoare ale formațiunii reticulate, el participă prin activitatea sa la producerea stării de veghe.

Și alte structuri participă la apariția stării de veghe și la întreținerea ei. Dintre acestea, un rol important îl are hipotalamusul posterior.

20.15.7. PERIODICITATEA NICTEMERALĂ A STĂRILOR DE VEGHE ȘI SOMN

Stările de veghe și somn se realizează la homeoterme datorită ritmului solar, așa încât majoritatea celor care sunt în stare de veghe în cursul zilei dorm noaptea. Acest ritm este mai puțin evident la așa-zisele

animale nocturne. La om, viaţa în colectiv, obişnuinţele sociale şi individuale, împrejurările zilnice fac să varieze orarul somnului.

De fapt, alternanţa stărilor de veghe şi de somn se înscrie într-un aspect mult mai general, al aşa-numitelor ritmuri nictemerale sau circadiene. La mamifere, în afară de alternanţa între starea de veghe şi cea de somn, a variaţiilor periodice ale activităţilor motorii şi intelectuale, consecinţă a acestora, se cunosc în jur de 40 de alte ritmuri. Dintre acestea, menţionăm pe cele ale temperaturii centrale, frecvenţei cardiace şi respiratorii, consumului de oxigen, metabolismului de bază, nivelului glicemiei, eliminărilor urinare, sudoraţiei, secreţiei corticosuprarenale, vitezei de multiplicare a celulelor în diverse ţesuturi etc.

Schematic, putem distinge două tipuri de ritmuri zilnice:

— ritmuri exogene, întreţinute de variaţiile nictemerale ale factorilor din mediul extern;

— ritmuri endogene, întreţinute de organismul însuşi. Totul se petrece ca şi cum un „orologiu intern“ reglează periodicitatea circadiană a funcţiilor. „Orologiul intern“ se derulează în raport cu timpul astronomic.

Totuşi, factorii din mediul extern au o importanţă deosebită pentru aceste ritmuri endogene. Astfel, la oamenii care au rămas o perioadă mai lungă de timp în subteran s-a produs un defazaj progresiv al mai multor ritmuri raportate la perioada de 24 de ore a timpului local. Factorii din mediul extern se comportă ca sincronizatori, ei nu creează ritmuri biologice, dar le subordonează ritmului nictemeral (solar). Viaţa socială este pentru om cel mai puternic sincronizator, integrând fazele de activitate şi cele de repaus în perioada de 24 de ore şi repartizându-le pe baza alternanţei zi-noapte cu ajutorul ceasului biologic. Cel mai elocvent exemplu este dat de activitatea oamenilor în regiunile arctice, unde lumina solară este aproape continuă. Factorul timp deţine un loc important şi în patologie.

Deci, expresia de „orologiu intern“ nu poate avea sens fiziologic, întrucât nici un mecanism nervos sau umoral nu poate crea singur ritmuri circadiene. Acestea sunt autoîntreţinute în fiecare celulă, ţesut sau organ, contractând diferite legături între ele.

Alternanţa între starea de veghe şi cea de somn este cel mai evident ritm în ceea ce priveşte periodicitatea zi-noapte.

Starea de veghe şi conştienţă. Conştienţa este sentimentul pe care îl are orice subiect despre mediul extern, organismul său şi despre „Eul“ său. Cunoaşterea lumii externe este rezultatul activităţii reflectorii a organelor senzoriale, care sunt capabile să recepţioneze excitanţii din mediu şi să-i transforme în senzaţii (cortexul cerebral). În funcţie de semnificaţia lor, motivaţie şi gradul de repetiţie, acestea vor fi integrate prin atenţie, interes şi judecată înainte de a fi memorizate. Recunoaşterea corpului şi a componentelor sale este rezultatul unor senzaţii subconştiente sau extraconştiente interne (cinestezice) şi externe, care conferă fiecărui individ imaginea propriului organism şi, de asemenea, îi furnizează informaţii asupra comportamentului faţă de sine însuşi şi faţă de

mediul în care trăieşte. Prin conştienţa „Eului“ se înţelege capacitatea de gândire, cu raţionamentul şi logica proprie, cu deducţiile creatoare ale vieţii interioare şi de conducere a actelor voluntare. Toate aceste procese au cea mai înaltă manifestare sub forma limbajului vorbit sau scris, specific numai omului. Aceste stări majore ale conştienţei sunt produsul activităţii nervoase superioare, făcând posibile gândirea, ideaţia şi inteligenţa pe baza informaţiilor stocate, a integrării şi a prelucrării lor.

Rezultă că între starea de veghe şi conştienţă există legături foarte strânse, întrucât una din manifestările de bază ale somnului este tocmai ruperea temporară a organismului de lumea exterioară.

Starea de veghe este un fenomen fiziologic cu substrat morfologic, localizat la nivelul creierului, în timp ce conştienţa este un fenomen psihologic fără substrat morfologic, dar care este rezultatul celor mai înalte procese de integrare nervoasă.

20.16. REGLAREA COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

În condiţii de sănătate, există un echilibru perfect între nevoile organismului în substanţe alimentare şi aportul acestora, echilibru reglat pe cale neuro-umorală, cu participare atât somatică, cât şi vegetativă.

Aportul alimentar este controlat de un mecanism pondero-static de scurtă şi de lungă durată.

Mecanismul de scurtă durată asigură controlul ingestiei de hrană cu ocazia fiecărui prânz, prin intermediul cuplului foame-saţietate.

Mecanismul de lungă durată asigură echilibrul dintre depunerea de rezerve tisulare a factorilor nutritivi şi mobilizarea acestor rezerve în vederea utilizării.

20.16.1. MECANISMUL DE SCURTĂ DURATĂ AL REGLĂRII APORTULUI ALIMENTAR

Comportamentul alimentar este polarizat în jurul a trei senzaţii majore, şi anume: foamea, saţietatea şi setea (aceasta din urmă va fi tratată separat).

Ca semnal subiectiv al necesităţii obiective de alimentare, foamea este cunoscută prin necesitatea imperioasă a ingerării de alimente, asociată cu o stare de încordare generală şi chiar de agitaţie, irascibilitate, senzaţie de gol, apăsare sau durere epigastrică, datorate contracţiilor în gol ale stomacului.

În condiţii de privaţiune alimentară, foamea se accentuează în primele zile, însă cu timpul dispare.

Consumul de alimente în cantitate suficientă duce la dispariţia senzaţiei de foame şi înlocuirea ei cu o altă senzaţie de plăcere, euforizantă, numită saţietate. Apariţia acestei senzaţii limitează consumul de

alimente şi nu permite depăşirea posibilităţilor digestive şi metabolice ale organismului.

Cercetările mai vechi, efectuate de Cannon, cu privire la mecanismul senzaţiei de foame au justificat apariţia acesteia datorită mişcărilor foarte vii ale stomacului şi creşterii presiunii intragastrice. S-a dovedit însă că peristaltica gastrică exagerată reprezintă doar un fenomen asociat senzaţiei de foame. S-a încercat apoi să se explice senzaţia de foame prin hipoglicemie. Teoria nu a fost admisă la timpul respectiv datorită imposibilităţii de a explica faptul că diabeticii care au glicemia crescută prezintă totuşi o senzaţie imperioasă de foame. Studii de fiziologie, devenite acum clasice, au arătat că rolul decisiv în apariţia senzaţiei de foame îl are participarea obligatorie a unui centru situat în hipotalamusul lateral (HL). Lezarea experimentală a acestuia determină afagie, slăbire şi moarte prin inaniţie.

În cazul stimulării sale, se produc efecte inverse, de hiperfagie şi îngrăşare. În hipotalamusul lateral sosesc informaţii atât prin aferenţele senzoriale periferice (olfactive, gustative, vizuale etc.), cât şi de la nucleul ventro-median din hipotalamusul mijlociu (HM), acesta din urmă fiind considerat ca al doilea centru implicat în ingestia de alimente (fig. 572).

Dacă la animalele de experienţă se distrug nucleii ventro-mediani ai hipotalamusului din regiunea tubercinereum-ului şi nucleul paraventricular din hipotalamusul anterior, se constată că animalele devin obeze datorită creşterii nevoii de a mânca (hiperfagie şi obezitate hipotalamică). S-a stabilit, astfel, că în timp ce hipotalamusul lateral conţine centrii foamei *(„start feeding")*, hipotalamusul antero-median este sediul centrilor saţietăţii *(„stop feeding")*.

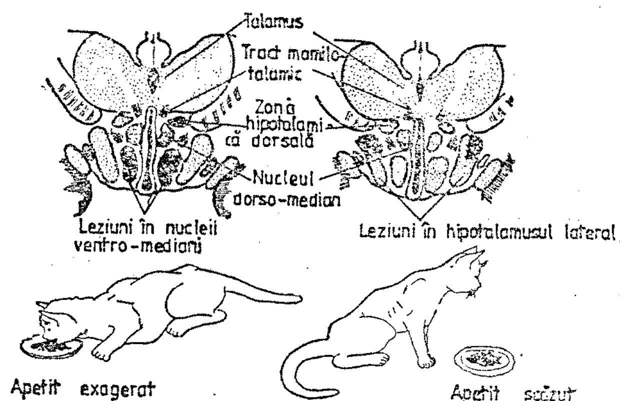


Fig. 572. Efectul leziunilor hipotalamice asupra comportamentului alimentar.

Informaţiile sosite pe cale aferentă, nervoasă sau umorală determină centrii foamei să solicite pe căi eferente iniţierea de acte somato-vegetative motorii şi secretorii, necesare procurării, ingerării şi digestiei alimentelor. Când ingestia a atins un anumit grad de distensie gastrică şi încărcare metabolică, pe aceleaşi căi aferente sunt stimulaţi centrii saţietăţii, care, acţionând în sens inhibitor asupra primilor, limitează aportul alimentar. Rolul inhibitor al centrilor saţietăţii asupra centrilor foamei este dovedit de faptul că simpla întrerupere a releelor neuronale dintre hipotalamusul median şi lateral, prin secţionare, duce la dezinhibiţia acestora din urmă şi la obezitate. De asemenea, distrugerea centrului foamei, asociată simultan cu leziuni ale centrului saţietăţii, determină anorexie (lipsa dorinţei de alimentare), adică manifestări identice cu cele obţinute prin lezarea numai a centrului foamei, ceea ce întăreşte ideea că centrul saţietăţii funcţionează prin inhibarea centrului foamei.

Rezultă, astfel, că centrul foamei este cronic activ şi că activitatea sa este intermitent inhibată de activitatea centrului saţietăţii după ingestia de alimente.

Nu este sigur, totuşi, dacă centrii foamei şi ai saţietăţii exercită numai un simplu control al ingestiei. Astfel, şobolanii cu leziuni hipotalamice ventro-mediane bilaterale au prezentat obezitate chiar în condiţiile administrării unei cantităţi reduse de hrană. Dacă animalele lezate au acces liber la hrană, dorinţa de a se alimenta preferenţial (apetitul) operează substanţial în vederea menţinerii creşterii în greutate. Dacă aceleaşi animale au fost făcute mai obeze prin alimentare forţată, consumul lor spontan de alimente scade ulterior şi, odată cu el, greutatea corporală. În inaniţie, consumul alimentar spontan creşte până când se recâştigă greutatea corporală pierdută. Aceste fapte au avansat teoria că hipotalamusul este mai degrabă un centru de reglare *(„set point")* al greutăţii corporale, decât al ingestiei de alimente, ce ar constitui numai unul din instrumentele cu care operează (Stricker, 1978).

Apetitul este dorinţa de a ingera un anumit aliment, spre deosebire de foame, care reprezintă necesitatea de a mânca, în general. Apetitul are o componentă psihică mai importantă decât foamea, şi, spre deosebire de foame, care se însoţeşte de o senzaţie dezagreabilă, el este însoţit de senzaţia agreabilă de ingerare a alimentelor.

Activitatea centrilor foamei şi ai saţietăţii este guvernată în mare măsură de mecanisme aferente. Astfel, factorii care asigură trecerea de la apetit la saţietate sunt reprezentaţi de semnale datorate excitării receptorilor specifici de la nivelul porţiunii superioare a tubului digestiv, stomacului şi vaselor portale hepatice. Foamea, la rândul ei, este determinată, cel puţin în parte, în afara mesajelor aferente gastro-intestinale şi hepatice datorate lipsei substanţelor nutritive în aceste organe, şi de un mecanism aferent glicemic. Este dovedit astăzi că nivelul de activitate al centrilor hipotalamici ventro-mediani este dependent de nivelul utilizării glucozei de către unii neuroni ai acestora (glucosenzori), totalitatea cărora formând glucostatul.

Ori de câte ori diferența arterio-venoasă a glicemiei scade sub 15 mg/dl apare senzația de foame.

Acest fapt este explicat de teoria glucostatică prin aceea că, în condițiile hipoglicemiei, celulele neuronale hipotalamice ventro-mediane (centrul sațietății) prezintă o scădere a nivelului lor de activitate, ceea ce duce la diminuarea inhibiției pe care o exercită asupra hipotalamusului lateral (centrul foamei). Scăpat de sub acțiunea impulsurilor inhibitoare, acesta va declanșa comportamentul alimentar corespunzător stării de foame.

În cazul ajungerii la valorile normale ale glicemiei, nivelul de activitate a nucleilor hipotalamici ventro-mediani este înalt și ei își exercită acțiunea de inhibare a hipotalamusului lateral, favorizând astfel senzația de sațietate.

Inregistrarea potențialelor de acțiune din centrii hipotalamici după injectarea intravenoasă de glucoză a arătat o creștere a frecvenței descărcărilor în nucleii ventro-mediani (nivel crescut de activitate), pe când în nucleii din hipotalamusul lateral s-a constatat reducerea acestora (stare de inhibare). Fenomenele se prezintă invers după administrarea de insulină. Experimentele au dovedit că centrii hipotalamici ventro-mediani, spre deosebire de restul creierului, utilizează glucoza numai în prezența insulinei din circulație. În lumina acestei constatări, se explică astăzi de ce diabeticii, cu toate că prezintă hiperglicemie, au o senzație permanentă de foame datorată insuficienței insulinice, insuficiență care reduce fixarea glucozei în centrul sațietății, coborând astfel nivelul de activitate a acestor neuroni (asemănător condițiilor create de hipoglicemie) și producând dezinhibarea hipotalamusului lateral.

Utilizând glucoză marcată, s-a confirmat capacitatea centrilor ventro-mediani de a concentra glucoza, capacitate inexistentă în alte zone ale hipotalamusului. Această mare afinitate pentru glucoză explică obezitatea apărută la șoareci ca urmare a administrării sării de aur a tioglucozei, ce distruge toxic acești neuroni glucocaptatori.

20.16.1.1. Alte mecanisme reglatoare ale comportamentului alimentar

La producerea reacțiilor complexe din cadrul comportamentului alimentar, o participare deosebit de importantă o are motivația psiho-afectivă de origine reflexă cortico-subcorticală, al cărei substrat material este reprezentat de o serie de formațiuni nervoase, căi și neurosecreții.

Din asocierea și interpătrunderea acestora rezultă un șir de senzații și reacții neuro-vegetative, la baza cărora stau fenomene complexe de integrare diencefalo-rinencefalică, descifrate în mare măsură datorită experimentelor de excitare și distrugere chimică sau chirurgicală a unor zone din sistemul limbic.

Motivația activează, direcționează și integrează manifestările omului în procesul de alimentare. Ea este inițiată de pornirea (dorința) la acțiune, care în comportamentul alimentar este determinată de foame. La rândul ei, aceasta este cauzată atât de dezechilibrul homeostazic (glucoză, acizi grași etc.), cât și de semnale nervoase ascendente de la stomac și intestin, ambele stări create prin lipsa sau aportul insuficient de alimente.

După ingestia alimentelor se instalează starea psiho-afectivă de recompensă-răsplată, trăită subiectiv ca plăcere (în cazul de față, ca sațietate), care încheie ciclul acestui proces important.

Starea de plăcere sau neplăcere (foame) a fost reprodusă în laborator la animale prin tehnica de autostimulare cu ajutorul electrozilor implantați în diferite zone ale creierului.

Astfel, stimularea hipotalamusului median determină starea de răsplată-recompensă *(„reward")*, în timp ce în stimularea hipotalamusului lateral se obține starea de suferință-pedepsire *(„negative-reward")*.

Ambele stări sunt manifestări funcționale emoționale sau de expresie, al căror substrat nervos este reprezentat în mare parte de sistemul limbic (rinencefal) în strânsă legătură cu hipotalamusul și talamusul, la care sosesc aferențele senzoriale specifice (circuitul Papez).

Dacă girusul cinguli și cornul Ammon (hipocamp) asigură interfața sistem limbic-hipotalamus, în ceea ce privește coloritul afectivo-emoțional al comportamentului alimentar, aceleași structuri limbice împreună cu alte formațiuni ale rinencefalului (nucleul accumbens, amigdala) realizează interfața cu manifestările motorii ale acestui comportament.

Neuronii de proiecție corticală ai analizatorului vizual potențați de locus coeruleus sunt legați prin fibre de asociație de cortextul infratemporal, de la care pleacă fibre spre amigdală, iar de aici spre cortexul frontal, hipotalamus și, îndeosebi, la nucleul accumbens. Din nucleul accumbens, proiecțiile fac legătura cu hipotalamusul lateral, substanța neagră și aria tegmentală ventrală și retur, creând unele circuite închise și, de asemenea, cu partea ventrală a globus pallidus din corpul striat, care face parte din sistemul motor extrapiramidal.

Alături de corpii striați, un rol important în manifestările motorii alimentare îl joacă nucleul ventral anterior talamic, de asemenea componentă a sistemului extrapiramidal.

Există dovezi (Mogenson, 1980) privind rolul dopaminei din accumbens în facilitarea scurgerii informațiilor senzoriale din sistemul limbic spre globus pallidus, care activează căi talamice ascendente și motorii extrapiramidale, potențând arcuri senzorio-motorii ce orientează mental și comportamental animalul spre răsplata alimentară. La aceasta se adaugă sistemul ascendent dopaminergic din substanța neagră spre caudat-putamen, ce inițiază activitatea și orientarea animalului spre aliment (fig. 573).

Vederea unui aliment preferat determină alertarea cortexului vizual și codificarea formei acestuia de către cortexul infratemporal; amigdala codifică principalele calități ale alimentului, hipocampul îl localizează în spațiu și memorie, iar cortexul frontal determină selecția bazată pe activitatea de integrare a tuturor acestor date efectuate de către celulele neuronale corticale stimulate.

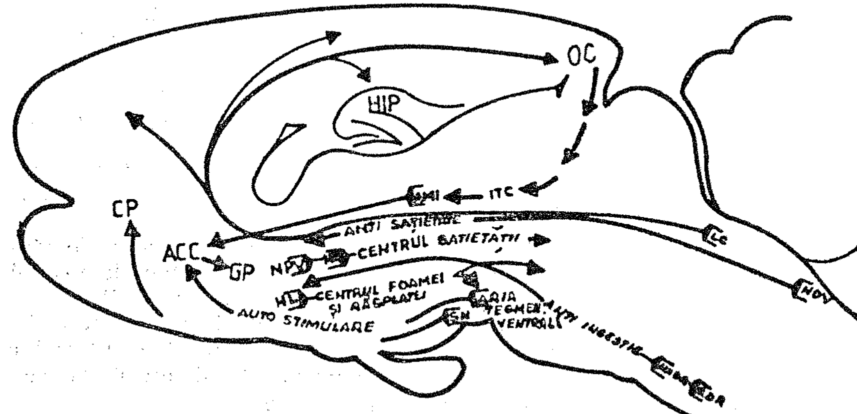


Fig. 573. Reprezentarea schematică a unor regiuni, căi și funcții implicate în comportamentul alimentar la șobolan. HIP, hipotalamusul. CP, cortexul parietal. OC, cortexul optic. ACC, nucleul accumbens. GP, globus pallidus. AMI, amigdala. ITC, cortexul infratemporal. LC, locus coeruleus. NPV, nucleul paraventricular. NDV, nucleul dorsal al vagului. SN, substanța nigra. HL, hipotalamusul lateral. HM, hipotalamusul median. NADR, noradrenalina. ADR, adrenalina.

Decizia de a acționa este probabil trimisă de nucleul dorsal caudat, ce declanșează un program motor specific (dacă dopamina este abundentă), și de caudat ventral și accumbens pentru desăvârșirea până la capăt a programului generator de plăcere (succesul acțiunii). Sistemul dopaminic nigro-striat este necesar, de asemenea, pentru alimentare, distrugerea sa făcând parte din sindromul de inaniție hipotalamic.

Lipsa dopaminei în nucleul caudat și putamen determină tulburări ale acțiunilor motorii și comportamental-alimentare (afagie, indiferență senzorială) sau indiferență față de răsplată (lipsa dopaminei în accumbens). În schimb, conținutul crescut de dopamină în caudat-putamen poate potența circuite motorii activatoare inutile (comportamente compulsive stereotipe).

Stimularea eliberării dopaminei din accumbens (de exemplu, cu amfetamină sau electrozi implantați) determină sațietate, anorexie sau, respectiv, autostimulare excesivă pentru obținerea și menținerea stării de răsplată, în timp ce administrarea prin injectare intrahipotalamico-laterală dă hiperfagie și obezitate.

De fapt, este cunoscut că sistemul dopaminergic intervine în toate tipurile de comportament prin autostimulare, dopamina din accumbens fiind în acest sens o zonă de mediație importantă.

Legat de sistemul dopaminergic limbic, este acum explicabil de ce neurotensina constituie un peptid tip „răsplată", punându-se în evidență receptori de neurotensină pe neuronii dopaminergici (Palacios, 1981).

O altă structură rinencefalică implicată în comportamentul alimentar este amigdala. Participarea acesteia a fost dovedită, în afară de implicarea ei în circuitele limbico-motorii menționate, și prin leziuni ale nucleilor amigdalieni. Distrugerea lor determină hiperfagie moderată, totuși, spre deosebire de animalele cu leziuni hipotalamice ventro-mediane, cele la care s-a lăsat amigdala se alimentează chiar și cu alimente alterate. Ele prezintă omnifagie, pierd capacitatea de diferențiere și selecție a alimentelor, mâncând orice li se oferă, ceea ce trădează un mecanism diferit de hiperfagia hipotalamică.

În afara datelor de reglare prezentate mai sus, în ultimul timp a fost dovedită existența a două căi secundare, teoretic necesare, dar nu suficiente, ce controlează motivația ingestiei prin integrarea unor semnale interne (plenitudinea gastrică, gustul) și care participă la „construirea" comportamentului alimentar. Astfel, se descrie, în paralel cu activitatea dualistă clasică a centrilor hipotalamici ai foamei și sațietății, existența a două căi modulatoare, și anume o cale a antisațietății și o cale a antiingestiei (Grossman, 1960). Calea antisațietății, noradrenergică, este reprezentată prin fibre ce pleacă din nucleul dorsal al vagului și ajung la nucleul hipotalamic paraventricular din hipotalamusul anterior, descărcarea noradrenalinică având rol inhibitor asupra acestuia. Calea antiingestiei (adrenergică, noradrenergică și dopaminergică) este formată din fibre ce pleacă din neuroni catecolaminergici ai etajelor nervoase inferioare pe calea fasciculelor adrenergice ascendente până în regiunea perifornicală a hipotalamusului lateral, descărcarea aminelor respective având rol inhibitor pe regiunea respectivă (vezi fig. 573).

Conform acestei teorii, administrarea de alimente în tubul digestiv al șobolanului ar determina sațietate, prin impulsuri gastrice și intestinale ce inhibă eliberarea noradrenalinei în nucleul paraventricular (dezinhibarea intrahipotalamică a sațietății), și creșterea eliberării catecolaminelor în hipotalamusul lateral (inhibarea centrului foamei). În acest mod, deficitul în biosinteza catecolaminelor pe căile ascendente adrenergice din hipotalamusul lateral poate fi unul din factorii determinanți ai obezității la om.

În afara monoaminelor biogene, în reglarea neuro-chimică a comportamentului alimentar s-a evidențiat participarea peptidelor opioide.

Peptidele opioide hipotalamice participă la inițierea ingestiei de alimente, fapt semnalat de Guidotti (1977), care a arătat cum consumul de alimente este stimulat de administrarea de beta-endorfină sau neorfină în nucleul paraventricular. Margules (1978) evidențiază că obezitatea este asociată cu niveluri înalte de beta-endorfine. Creșterea beta-endorfinelor hipofizare la șobolani cu obezitate genetică ar determina ingestia de alimente prin mecanism central și periferic. Mecanismul central hipotalamic opiat ar fi implicat în motivația comportamentului alimentar și s-ar explica prin activarea transserotoninergică și transgabaergică a receptorilor diazepinici ce stimulează ingestia de hrană. Mecanismul periferic stimulează hiperinsulinemia și, secundar, creșterea ingestiei de alimente asociată cu inhibarea sațietății.

Obezitatea determinată de stres, ce conține și o importantă componentă dopaminergică nigro-striată, ar putea fi explicată prin niveluri

cronice ridicate de peptide opioide, ce induc stimularea ingestiei de alimente.

O serie de peptide neopioide din clasa hormonilor digestivi prezenţi atât în intestin, cât şi în creier acţionează în controlul ingestiei. Colecistokinina, de origine periferică, facilitează digestia grăsimilor favorizând creşterea nivelului seric al acestora, cu rol în inducerea saţietăţii. Vagotomia subdiafragmatică blochează efectul de saţietate produs de colecistokinină. Un rol similar de inhibare a ingestiei i s-a descris şi colecistokininei din nucleul paraventricular hipotalamic.

În acelaşi timp, CCK prezintă în balans şi efecte opuse, fiind unul din factorii activi ai secreţiei de insulină *(insulin releasing factor)*.

Neurotensina eliberată de mucoasa duodenală, care creşte rata digestiei grăsimilor prin favorizarea unui peristaltism lent, cât şi cea cerebrală, prin inhibarea eliberării de noradrenalină în nucleul paraventricular, au acţiuni de reducere a ingestiei de alimente. Un rol similar i s-a descris bombezinei în hipotalamusul lateral şi serotoninei din hipotalamusul ventro-median.

Scăderea *turnover*-ului acestor peptide digestive de origine cerebrală s-a dovedit că determină dezinhibarea neuro-chimică a ingestiei, asemănătoare cu cea obţinută prin lezarea nucleilor ventro-mediani şi paraventricular.

Se discută chiar posibilitatea existenţei de neurotransmiţători specifici implicaţi în orientarea şi alegerea alimentelor în funcţie de preferinţe (alimente dulci, grase, acre, sărate etc.).

Dintre alţi factori care contribuie la reglarea aportului, menţionăm acţiunea dinamic-specifică a alimentelor, deshidratarea celulară şi secreţia gastrică care favorizează saţietatea.

Distensia tractului gastro-intestinal inhibă ingestia de alimente, în timp ce contracţiile o stimulează (fig. 574). Mecanismele reflexe digestive participă la realizarea ritmului de alimentare.

În anumite condiţii, mecanismele termoreglatoare pot afecta ingestia de hrană independent de rezervele energetice de care dispune organismul, constatându-se existenţa unei corelaţii negative între temperatura

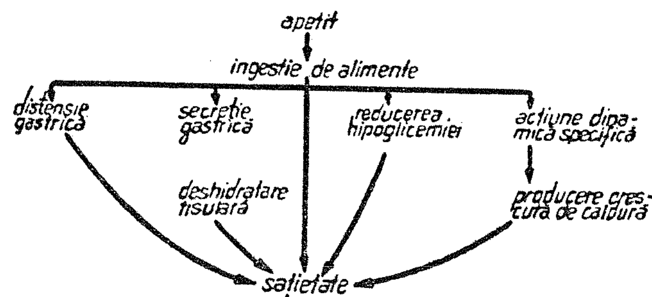


Fig. 574. Factorii trecerii de la apetit la saţietate.

ambiantă şi ingestia de hrană. Creşterea temperaturii nucleilor ventromediani hipotalamici activează centrii saţietăţii, iar răcirea hipotalamusului la un animal sătul este urmată de ingestia alimentelor.

La om, factorii culturali, de ambianţă, experienţele personale trecute, mai ales cele legate de văz, gust şi miros, au influenţă asupra ingerării hranei.

20.16.2. MECANISMUL DE LUNGĂ DURATĂ AL REGLĂRII APORTULUI ALIMENTAR

Efectul net şi sumat al tuturor mecanismelor ce reglează comportamentul alimentar la omul normal se reflectă în echilibrul dintre consumul de alimente şi cantitatea de energie cheltuită, având ca rezultat menţinerea constantă a greutăţii corporale.

Nu întotdeauna această corelaţie este directă şi imediată. Animalele care au câştigat în greutate prin alimentare forţată vor mânca apoi mai puţin, până ce greutatea le revine la normal.

Animalele supuse inaniţiei îşi cresc cantitatea de alimente ingerată după încheierea perioadei restrictive, până ce ajung la greutatea corporală normală. În timpul sarcinii şi după eforturi, consumul alimentar este crescut. Toate aceste aspecte fac parte din reglarea aportului alimentar de lungă durată, care este în mare parte necunoscută.

Dacă ingestia de glucide este strâns legată de mecanismul de scurtă durată a aportului, mecanismul de lungă durată pare corelat cu ingestia de lipide.

S-a constatat că excesul de acizi graşi neesterificaţi în plasmă scade ingestia de alimente, în timp ce deficitul o creşte. S-au evidenţiat, de asemenea, liporeceptori hipotalamici sensibili la variaţiile nivelului de acizi graşi serici, a căror totalitate este cuplată cu funcţia principală a nucleului ventro-median de a stabiliza depozitele de grăsime ale organismului, alcătuind un veritabil mecanism de tip lipostat (ponderostat), ce ar juca un rol principal în reglarea de lungă durată a aportului alimentar.

Depozitele lipidice acumulate în organism determină eliberarea de hormoni tisulari specifici (chalone adipocitare), care inhibă proliferarea celulară. Perturbări ale ponderostatului deplasează balanţa greutăţii corporale, fie spre creştere excesivă (obezitate), fie spre mobilizare excesivă (caşectizare).

Există, de asemenea, dovezi în favoarea existenţei unei relaţii între aminoacizii serici şi apetit. Creşterea acestora reduce consumul de glucoză (însă efectul nu este atât de puternic ca al glucozei) şi inhibă ingestia de alimente, iar reducerea lor sub valorile normale, din contră, stimulează alimentarea.

Reglarea de lungă durată se realizează prin fenomene lente de aport şi consum sau depozitare, în prezent acumulându-se date ce arată că rezervele grase ale organismului sunt sensibile şi ele, atât la semnale nervoase cât şi umorale plecate din creier.

20.16.3. REGLAREA INGESTIEI DE LICHIDE

Individul normal pierde zilnic 1 900—2 500 cm^3 apă, cantitate care este înlocuită printr-un consum corespunzător de lichide. Acest consum este reglat, ca și în cazul ingestiei de alimente, pe cale dublă, nervoasă și umorală, cu participarea senzației de sete, care se manifestă prin dorința conștientă de a ingera apă.

Senzația de sete se deosebește de cea de foame prin faptul că informația subiectivă de sete dă indicații numai de ordin cantitativ și nu calitativ. De asemenea, setea nu se calmează decât dacă se ingeră lichide, spre deosebire de foame, care se potolește după trecerea orei de masă. În condițiile privării de lichide, setea devine intensă și se însoțește progresiv de neliniște, teamă și delir.

Rezistența la sete este dependentă de temperatura mediului și suprafața corporală. La suprafețe corporale mai mari, în raport cu greutatea corporală, cum este cazul copiilor mici, rezistența la deshidratare este mai mică și poate prezenta aspecte grave. Balanța hidrică a organismului este reprezentată de raportul dintre eliminarea de apă pe căile: urinară, pulmonară, cutanată și intestinală, pe de o parte, și de înlocuirea acesteia prin ingestie, pe de altă parte. Alături de ingestie mai trebuie adăugată și cantitatea de 300—400 ml/24 de ore de apă provenită din sursă endogenă.

Apariția senzației de sete este determinată de:

— deshidratarea extra- și intracelulară, cauzată de pierderea de lichide și hiperosmoză, în general;

— scăderea debitului cardiac și a masei sanguine, în caz de hemoragie, insuficiență cardiacă acută etc.

Centrul setei se află în hipotalamusul anterior, latero-caudal față de nucleul supraoptic (fig. 575). Stimularea cu electrozi a acestei zone determină ingestia de apă sau alte lichide direct proporțional cu timpul de menținere a stimulului.

Leziunile centrului setei determină diminuarea sau abolirea senzației de sete (adipsia) și a consumului de lichide.

Centrii setei se suprapun parțial cu zona din hipotalamus care elaborează ADH, ceea ce face ca excitarea acestora să determine și hipersecreția hormonului antidiuretic, mărind reținerea apei în organism de către rinichi.

Stimularea centrului setei se face pe două căi independente, una determinată de hipertonia osmotică a lichidelor organismului și cealaltă, de scăderea volumului lichidelor extracelulare (hipovolemie).

Hipertonia osmotică. Injectarea de soluții hipertone de NaCl în centrul setei produce polidipsie intensă, care poate ajunge chiar până la intoxicația cu apă, ceea ce sugerează existența unor osmoreceptori hipotalamici. Aceștia sunt celule sensibile la creșterea presiunii osmotice a lichidelor organismului și a căror rată crescută de impulsuri va stimula centrul hipotalamic ce inițiază setea și băutul.

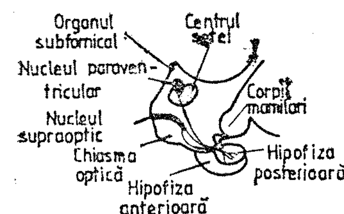


Fig. 575. Ariile hipotalamice implicate în reglarea aportului de apă.

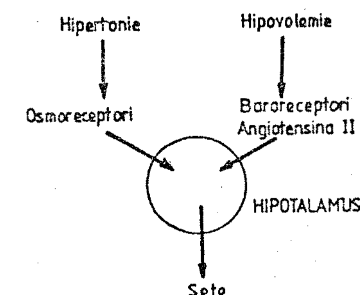


Fig. 576. Reprezentarea schematică a influențelor exercitate pe căi separate asupra centrului setei din hipotalamus de către osmolaritatea plasmei.

Deși există părerea conform căreia consumul de lichide este reglat de osmolaritatea plasmei în aceeași manieră ca și vasopresina (vezi capitolul Glande endocrine) s-a reușit, totuși, să se obțină prin stimulări diferențiate separarea senzației de sete de reducerea diurezei apoase.

O consecință importantă a hipertoniei lichidului extracelular este deshidratarea intracelulară, care contribuie, de asemenea, fundamental la necesitatea ingerării de lichide, setea de natură hiperosmotică mai fiind denumită și sete intracelulară. Deshidratarea celulară este percepută nu numai de osmoreceptorii hipotalamici, ci și de cei de la nivelul mucoasei buco-faringiene, sub formă de uscăciune a gurii, care, obișnuit, este asociată cu senzația de sete. Stimulii buco-faringieni sunt considerați a fi declanșatori ai comportamentului adecvat ingestiei de lichide, participând la acesta prin aferențele glosofaringiene și vagale ce vor activa în final centrul setei.

Centrii hipotalamici primesc informații și de la chemoreceptorii carotidieni, dovadă fiind culegerea de biopotențiale din centrii setei în cazul injectării de soluții hipertonice în carotidă.

Hipovolemia. Scăderea volumului de lichid extracelular stimulează centrul setei pe cale independentă de cea care mediază setea ca răspuns la hiperosmolaritatea plasmei (fig. 576). Astfel, hemoragia determină creșterea consumului de lichide, chiar dacă osmolaritatea plasmei nu este modificată.

Efectul depleției lichidelor extracelulare asupra setei este mediat de sistemul renină-angiotensină. Acesta face legătura între aportul hidric și controlul renal atât al volumului lichidului extracelular, cât și al reabsorbției de Na^+, angiotensina fiind cunoscută ca stimulatoare a secreției de aldosteron.

Angiotensina II, atât cea endogenă, cât și cea exogenă acționează asupra organului subfornical, ce reprezintă o arie receptoare diencefalică specializată pentru stimularea centrului setei.

Angiotensina acționează, de asemenea, și asupra organum vasculosum al ariei terminale, cu același efect. Ambele zone sunt organe circumventriculare, neurohemale, situate în afara barierei hemato-encefalice și dotate cu o înaltă permeabilitate, datorită prezenței de capilare fenestrate, prin intermediul cărora neurosecrețiile pătrund în circulație.

Legătura dintre organul subfornical și centrul setei este probabil colinergică.

Blocanții angiotensinei nu determină abolirea completă a setei ca răspuns la hipovolemie, ceea ce dovedește că baroreceptorii din cord și vase sunt, de asemenea, implicați.

Echilibrul hidric este dependent, în esență, de excreția urinară și ingestia de apă, având în vedere că pierderea de lichide prin evaporare și materii fecale este mai puțin reglabilă. Marile deficite hidroelectrolitice sunt numai parțial restabilite pe cale renală, ingestia de apă cauzată de sete intervenind ca ultim mecanism compensator.

Senzația de sete dispare în leziunile diencefalice, dar și în stări de alterare a conștienței sau de depresie, în care subiecții își stopează alimentarea cu apă, ceea ce dovedește și implicarea altor factori în comportamentul setei, cum ar fi cei psihologici. Și în aceste cazuri, dacă nu se iau măsuri de restabilire a echilibrului, se ajunge la deshidratare.

O problemă interesantă de control este cea a stopării spontane a ingestiei de lichide la limita necesității.

Unele animale, ca pisica, câinele, cămila, în condiții de deshidratare beau exact cât au nevoie pentru a-și completa deficitul. Oprirea băutului înaintea absorbției, când plasma este încă hipertonică, presupune existența unui sistem de contorizare faringian și/sau gastro-intestinal, pentru care există dovezi că ar fi prezent și la om.

Oprirea băutului se face prin inhibiție reflexă a centrului setei, atât prin stimuli buco-faringo-esofagieni (animalele cu fistulă esofagiană prezintă o dispariție a setei, ce durează 15 minute), cât și prin stimuli gastrici, generați de destinderea stomacului, cu efect de durată mai mare (mecanism dovedit prin experimente cu balon intragastric).

În concluzie, homeostazia hidrică a organismului este menținută datorită intervenției unor mecanisme neuro-umorale complexe, în care stimulul „princeps" al senzației de sete rămâne deshidratarea neuronilor din centrul setei, asociată cu creșterea nivelului de activitate a osmoreceptorilor centrali și periferici, hipotalamusul constituind o zonă de reglare atât a aportului, cât și a eliminărilor lichidiene.

20.17. BAZELE NEURO-FIZIOLOGICE ALE DURERII

Durerea este un fenomen perceptiv complex, polimorf și multidimensional, ce asociază manifestări senzitive cu reacții somatice, vegetative, endocrine și psiho-afective de suferință, rezultate din însumarea unor stimuli de natură variată, mediați ascendent prin neurostructuri

specifice și nespecifice la niveluri cerebrale diferite, analitice și integrative.

Sensibilitatea dureroasă generează un șir de manifestări individuale ce se constituie într-un act comportamental complex, ca prieten sau dușman al stării de sănătate, în funcție de intensitatea și durata excitantului nociceptiv.

În primul caz, durerea-simptom îndeplinește rolul unui adevărat sistem de alarmă al organismului, care permite acestuia să ia cele mai adecvate măsuri de protecție și îndepărtare a stimulului algogen; în cel de al doilea, durerea poate deveni, prin acutizare sau cronicizare, unul din factorii importanți de solicitare neuro-endocrino-metabolică, mergând până la epuizare și generând alterări tisulare și umorale.

Devenind în final conștientizată, durerea rămâne și azi o manifestare dificil de cuantificat, îndeosebi datorită antrenării unei importante componente afective cu un înalt grad de subiectivitate.

În schimb, reacțiile somatice și vegetative reflexe, ca fenomene cvasinormale însoțitoare și de apărare, au fost obiectivizate cu metode și tehnici din ce în ce mai adecvate.

Substratul material al sensibilității dureroase cuprinde structuri neuro-anatomice și factori neuro-chimici, ce realizează mecanismul de producere, de mediere și de modulare al acesteia la diferite niveluri, atât ascendente, cât și descendente, la care se adaugă influențe educaționale, socio-culturale, motivaționale și mnezice.

20.17.1. TIPURI DE DURERE

Deși greu de clasificat, manifestările percepției dureroase pot fi împărțite anatomo-fiziologic în două categorii principale: durerea primară și durerea secundară.

a) *Durerea primară* este prezentă la suprafața corpului, bine localizată, cu caracter acut și percepere rapidă; apare la 0,1 secunde din momentul aplicării stimulului și durează atât timp cât durează stimulul.

Acest tip de durere este numai de origine tegumentară și se însoțește de un reflex de flexiune ca reacție de apărare. Durerea descrisă apare ca o senzație de înțepătură, este rapidă, ascuțită, fiind determinată de lezarea pielii cu obiecte ascuțite, tăioase sau de acțiunea curentului electric.

b) *Durerea secundară* are caracter lent, cronic și este îndeosebi profundă; posibilitatea de localizare este mai slabă comparativ cu durerea primară, fiind difuză, sub formă de arsură și persistând după încetarea acțiunii stimulului. Ca efect asociat, prezintă o contracție musculară reflexă și apare rar în leziunile pielii, dar frecvent la cele ale țesuturilor profunde (viscere, mușchi, vase de sânge, tendoane, fascii, articulații și periost), cu distribuție nervoasă frecvent pluriradiculară.

Durerea primară (acută) este condusă prin fibre nervoase A-delta mielinice, în timp ce durerea secundară (lentă) este rezultatul stimulării fibrelor C amielinice.

20.17.2. STRUCTURILE NEURO-ANATOMICE ALE DURERII

20.17.2.1. Stimuli algogeni, suprafețe receptoare

În drumul său de la excitație nociceptivă la senzație și percepție, sensibilității dureroase i se descriu trei trepte ce sunt parcurse în următoarea ordine:

— suprafața nociceptivă, la nivelul căreia stimulul dureros determină apariția influxului nervos;

— căi și relee sinaptice;

— structuri nervoase centrale de integrare a informațiilor nociceptive și de elaborare a senzației de durere. Reacția organismului la durere este cel puțin triplă: motorie, reflexă vegetativă (tahicardie, hiperpnee, hipotensiune, sudorație) și psihică.

Principalii stimuli algogeni din a căror acțiune multimodală rezultă manifestarea dureroasă sunt mecanici, termici și chimici.

Pentru a produce durerea, aceștia trebuie să aibă o intensitate supraliminară, ei putând acționa separat sau simultan (îndeosebi în durerea patologică).

Stimulii mecanici sunt variați și pot influența suprafața receptoare a organismului prin presiune, vibrație, înțepătură, distensia sau tracțiunea organelor interne etc.

Stimulii termici determină o senzație dureroasă când temperatura radiată ajunge la 45°, fiind necesară o cantitate de energie calorică de aproximativ 2 000 de ori mai mare decât cea necesară producerii senzației termice obișnuite. Între atingerea pragului dureros și intensitatea maximă suportabilă au fost stabilite 21 de grade, unitatea de măsură fiind dolul (diferența perceptibilă între două grade).

Stimulii chimici nociceptivi sunt reprezentați de unele amine biogene (histamina, serotonina, acetilcolina), de substanțe făcând parte din grupul peptidelor (bradikinina, substanța P) și al prostaglandinelor, de ionii H^+, K^+, de ionii metalici, de hipoxie (fig. 577).

Stimulii chimici intervin îndeosebi în cazul durerii ce însoțește fenomenele inflamatoare tisulare.

Unii din stimulii chemonociceptivi pot interveni, în afara rolului lor de producere a durerii, și în medierea acesteia.

Bradikininele eliberate de către lizozomii celulari sunt principalii stimuli chimici algogeni și sunt capabile să scadă pragul de durere atât pentru chemoreceptori, cât și pentru mecanoreceptori, crescând sensibilitatea dureroasă.

Histamina produce o durere de scurtă durată, iar acetilcolina determină senzația dureroasă numai dacă este potențată de histamină.

Substanța P, prostaglandinele și prostaciclinele în cantități mici au rol excitator asupra algoreceptorilor, dar, în același timp, sunt și importante substanțe mediatoare ale senzației dureroase.

Receptorii pentru durere (algoreceptori sau, în înțeles mai extins, nociceptori) reprezintă segmentul terminal al dendritelor amielinice și

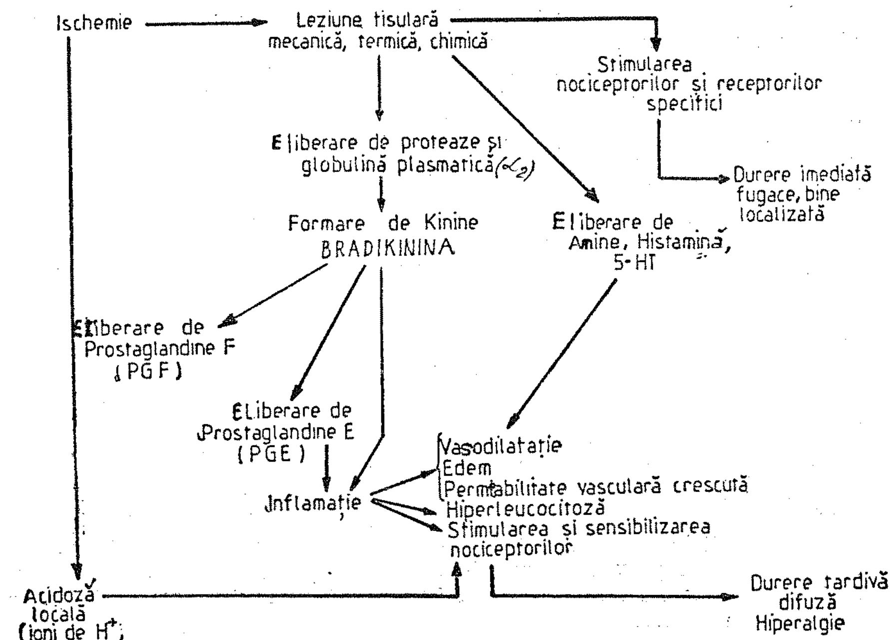


Fig. 577. Schema mecanismelor periferice ale durerii cutanate.

mielinice ale neuronilor senzitivi care iau parte la alcătuirea unui nerv cutanat și au un prag de excitabilitate foarte ridicat.

La nivelul pielii și al structurilor profunde, aceste terminații sunt neîncapsulate (de tip Merkel și Ruffini), încapsulate (de tip Meissner, Krause și Vater-Pacini) și libere. Terminații algoreceptive se găsesc și la nivelul mușchilor și în pereții viscerelor, prezentându-se sub formă de fibre amielinice arborizate, alcătuind plexuri.

Problema existenței receptorilor algogeni și a fibrelor aferente specifice pentru durere este, încă, controversată. Clasic, se admite că receptorii periferici adecvat stimulați induc răspunsuri adecvate pentru tact, temperatură, presiune și durere, aceasta din urmă fiind în mod special corelată cu terminațiile libere. Dificultățile sunt legate de faptul că de la receptori stimulii nu pleacă izolați, ci sub formă codificată (pachete de potențiale de acțiune), ca apoi, la niveluri ulterioare, să fie decodificați, analizați și integrați ca senzații de diferite tipuri, inclusiv de durere. Pe de altă parte, până la realizarea percepției dureroase, intervin frecvente mecanisme mediatoare și modulatoare insuficient cunoscute, care, la diferite etape extranevraxiale și intranevraxiale, exercită acțiuni modificatoare asupra excitației primare de diferite tipuri.

Clasic, se descriu două tipuri de receptori cutanați pentru durere: algoreceptori mecanici și algoreceptori termici.

Algoreceptorii mecanici sunt reprezentați de terminații nervoase amielinice din imediata apropiere a membranei bazale a pielii, fiind stimulați de excitanți de presiune mare.

Algoreceptorii termici sau receptorii polimodali sunt constituiți tot din terminații ale fibrelor amielinice, care corespund atât la excitanți de presiune puternică, cât și la variații mari de temperatură. Au un câmp receptor mai mic decât al celor mecanici și își cresc sensibilitatea dacă pielea a fost încălzită în prealabil.

Pragul de durere reprezintă, după Beecher (1957), prima senzație dureroasă abia perceptibilă provocată de un stimul minim și pe care un individ prevenit o poate semnaliza verbal. Pragul poate fi cuantificat prin cea mai scăzută intensitate a stimulului care evocă durerea. Variațiile individuale ale pragului sensibilității dureroase sunt mari, de la hiperreactivitate până la indiferentism congenital, fiind unul din criteriile de apreciere a comportamentului față de durere.

În contrast cu capacitatea de adaptare a celor mai mulți receptori senzoriali, receptorii sensibili la durere nu se adaptează.

Dimpotrivă chiar, pragul de excitație a fibrelor ce conduc durerea scade progresiv, receptorii devenind mai activi în timp, această creștere a sensibilității la durere numindu-se hiperalgie. Lipsa adaptării la durere constituie un important factor de alarmă și protecție, în același timp, față de eventualele lezări ale organismului din cursul acțiunii stimulilor cauzatori de durere.

20.17.2.2. Medierea extranevraxială a durerii

De la receptorii periferici la structurile centrale, durerea este mediată prin fibrele mielinizate A-gamma și A-delta, care intranevraxial constituie tractul spino-talamic („tractul durerii") și, de asemenea, de fibrele de tip C nemielinizate.

Fibrele delta mediază îndeosebi „durerea primară" exclusiv tegumentară, ce are ca prototip senzația bine localizată de înțepătură scurtă, în timp ce fibrele C conduc impulsurile responsabile de apariția durerii „secundare", intensă și difuză, resimțită atât tegumentar, cât și de structurile profunde.

În cadrul categoriei C s-a descris existența unor fibre care pot fi activate polimodal (mecanic, termic, chimic), ele prezentând și fenomenul de sensibilizare.

Fibrele cu un diametru mai mare decât grupul A-gamma și A-delta (respectiv A-alfa, A-beta) nu ar media durere, ci numai senzații proprioceptive și tactile.

O altă cale extranevraxială de mediere a durerii este cea a rădăcinilor ventrale, care, pe lângă fibrele eferente care inervează musculatura, conține și fibre aferente ce se integrează căilor algoconducătoare. Originea lor se află în fibrele musculare și conduc durerea de tip „mialgic".

Suprafața tegumentară a organismului este împărțită, din punct de vedere al sensibilității dureroase, în zone relativ bine delimitate, numite dermatoame. Fiecărui dermatom îi corespunde un anumit grup de fibre aferente algoconducătoare ce penetrează în coarnele posterioare de-a lungul măduvei pe calea nervilor rahidieni.

Această corespondență este mai bine sistematizată la nivelul trunchiului și mai puțin la nivelul membrelor.

Aferențele care mediază durerea viscerală ca și pe cea din structurile somatice profunde și vase sunt reprezentate de fibre din grupul C, care împrumută calea fibrelor vegetative și pătrund în măduvă odată cu fibrele rădăcinii posterioare prin intermediul ramurii comunicante albe, având protoneuronul în ganglionul spinal.

20.17.2.3. Medierea intranevraxială a durerii

Influxul nervos inițiat de stimulii algogeni este vehiculat de către fibrele A-delta și C la diferite niveluri medulare, trunchi cerebral, etaj mezencefalo-diencefalic, talamic și cortical.

Medierea durerii la nivel medular. Axonii neuronilor senzitivi din ganglionul spinal fac sinapsă cu „neuronii de releu" din structurile 1, 2 și 5 Rexed ale cornului posterior medular.

Neuronii din zona marginală (stratul I Rexed) răspund exclusiv la stimuli nociceptivi. Unii neuroni din această zonă sunt activați numai de stimuli mecanici de intensitate mare vehiculați la fibre A-delta, în timp ce alții sunt activați de stimuli nociceptivi polimodali (mecanici, termici, chimici) conduși de la periferie de fibre A-delta și C. Neuronii excitabili specific nociceptivi există și mai profund în stratul 2 Rexed (fig. 578).

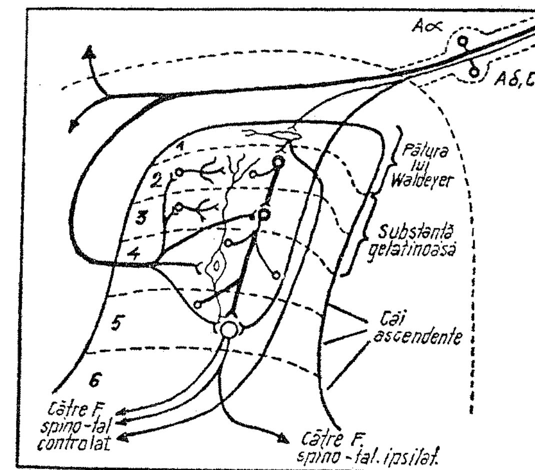


Fig. 578. Proiecții aferente primare pe cornul posterior (după Mamo, 1976).

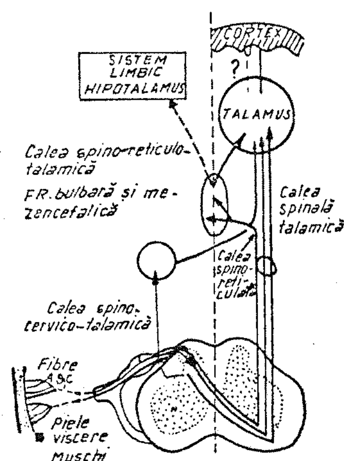


Fig. 579. Căile sensibilităţii dureroase.

În stratul 5 şi în vecinătatea sa se găsesc neuroni care sunt activaţi atât de stimuli nociceptivi care ajung aici pe calea fibrelor A-delta şi C, cât şi de stimuli tactili vehiculaţi de fibre A-alfa; tot aici sosesc pe calea fibrelor subţiri şi mesaje viscerale. Întrucât spre acelaşi neuron din această zonă converg impulsuri cutanate şi viscerale, aceşti neuroni sunt denumiţi şi „celule convergente" şi ar explica „durerea proiectată".

Axonii neuronilor din straturile 1, 2 şi 5 se proiectează la diferite niveluri, alcătuind circuitele morfo-funcţionale ale durerii.

Capacitatea de răspuns a acestor neuroni este direct proporţională cu intensitatea stimulilor algogeni (mecanici, termici, chimici).

Căile şi ariile de proiecţie ale durerii. Fibrele cu origine în neuronii din substanţa gelatinoasă Rolando, situaţi în cea mai mare parte în straturile 1 şi 5 Rexed, se încrucişează la nivelul comisurii anterioare şi trec în cadranul antero-lateral al substanţei albe. Aici se formează calea spino-talamică (neo-spino-talamică) şi cea spino-reticulată (paleo-spino-talamică) (fig. 579).

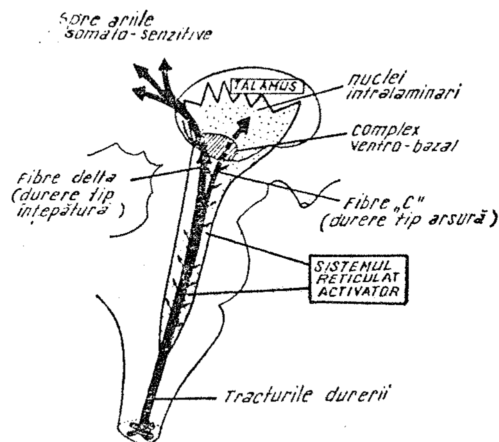
Calea spino-talamică se termină în talamus, în cea mai mare parte la nivelul complexului ventro-bazal (nucleul ventro-caudal parvocelular) şi, de asemenea, în grupul nuclear posterior (nucleul magnocelular al corpului geniculat medial), nucleul central lateral, nucleul parafascicular şi, posibil, în nucleul centrum median, nucleul reticular şi nucleul ventro-lateral (fig. 580).

La rândul lui, nucleul ventro-caudal parvocelular proiectează în aria corticală 36 din girusul postcentral, unde iau naştere senzaţiile protopatice în care durerea ocupă partea esenţială.

Din fasciculul spino-talamic se desprind colaterale care realizează conexiuni cu substanţa reticulată a trunchiului cerebral, responsabile de manifestările respiratorii şi circulatorii din cursul durerii, şi cu nucleii serotoninergici ai rafelui, implicaţi în reacţia de trezire şi orientare din timpul durerii.

Calea spino-reticulată cu traseu multineuronal, polisinaptic, realizează conexiuni cu substanţa reticulată bulbară (nucleul magnocelular), pontină şi mezencefalică, de la care pleacă importante eferenţe în nucleii sistemului de proiecţie difuză ai talamusului, îndeosebi în nucleul limitant şi nucleii intralaminari. La rândul lor, aceşti nuclei proiectează în putamen şi mai ales pallidum, fiind responsabili de durerea trăită.

Fig. 580. Transmiterea semnalelor dureroase în talamus şi spre cortex.



La aceste căi se mai adaugă tractul spino-cervico-talamic, reprezentat de axonii altor neuroni din stratul 5 medular Rexed, care ajung în nucleul cervical lateral, după care se încrucişează şi proiectează în talamus (vezi fig. 580).

Dovezile experimentale din ultimul deceniu par să demonstreze implicarea în transmiterea durerii şi a tractului spino-talamic ventral (cunoscut ca vehiculator de senzaţii tactile), cu neuroni de origine în straturile 1, 4, 5 şi 6 Rexed, proiecţia fibrelor algoconducătoare făcându-se în nucleul cuneiform mezencefalic.

20.17.3. MODULAREA DURERII

În prezent este stabilit că asupra mesajelor dureroase ascendente acţionează o serie de mecanisme complexe, cu rol în controlul şi modularea vehiculării stimulilor nociceptivi.

În acest sens, s-a sugerat ideea că durerea ar putea fi mai degrabă rezultatul pierderilor capacităţilor modulatoare (îndeosebi inhibitoare), decât al unor procese de stimulare propriu-zisă.

Controlul durerii se exercită încă de la nivel medular, fiind cunoscut faptul că activitatea fibrelor A-alfa (groase) blochează aici transmisia impulsurilor nociceptive vehiculate de fibrele A-delta şi C (subţiri).

Dintre teoriile care încearcă să explice acest mecanism se detaşează cea a „controlului de poartă", propusă de Melzack şi Wall (1968), care se bazează pe fenomenul de inhibiţie presinaptică *(Gate Control Theory)*.

Potrivit acestei teorii, la nivelul cornului medular posterior există un mecanism care acţionează ca o „poartă" capabilă să permită o creştere sau o scădere a impulsurilor purtate de către rădăcinile dorsale. Astfel, neuronii I din substanţa gelatinoasă (SG) ar modula activitatea neuronilor „în T" prin acţiunea inhibitoare asupra acestora (fig. 581).

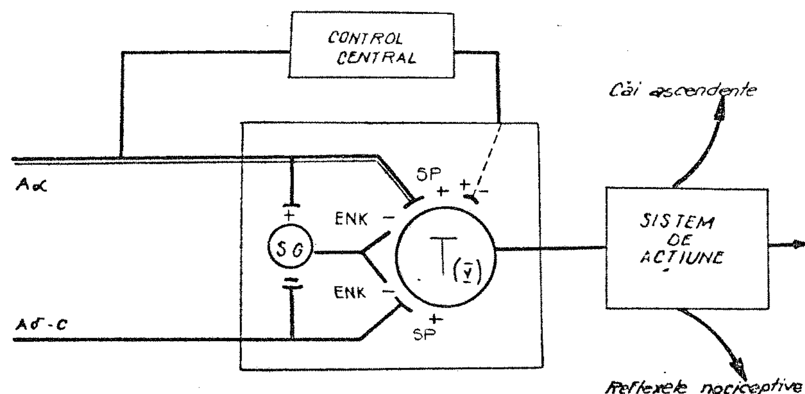


Fig. 581. Teoria „controlului de poartă". ENK, enkefalină. SG, substanța gelatinoasă. SP, substanța P. T, neuronul al doilea spinal.

Acțiunea inhibitoare presinaptică a neuronilor I se datorează activării lor prin aferențele A-alfa și A-beta (fibre groase cu conducere rapidă). În cazul în care frecvența impulsurilor crește în aferențele A-delta și C (fibre subțiri și conducere lentă), acestea inhibă neuronii I inhibitori și impulsurile trec, via neuronii „în T", nefiltrate și „necontrolate", spre tractul spino-talamic. Datorită acestei facilitări presinaptice cu transmiterea extralemniscală a descărcărilor spre encefal, este favorizată percepția dureroasă.

Excitarea neuronilor I s-ar datora apariției unui important câmp de depolarizare (negativ) la nivelul substanței Rolando, ce atenuează transmisia pe influxurile periferice, care, de fapt, sunt și ele unde de depolarizare. Inhibarea neuronilor I apare în momentul invadării lor de către un câmp hiperpolarizant, facilitând excitarea presinaptică.

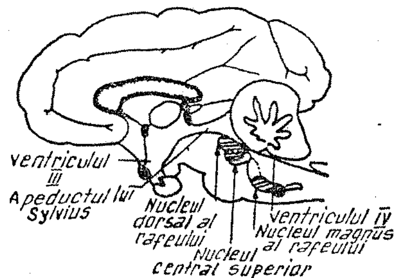


Fig. 582. Nucleii subcorticali implicați în durere, a căror stimulare produce analgezie.

Măduva spinării reprezintă însă doar prima treaptă necesară declanșării reacțiilor reflexe la durere, acțiunea integrativă a acesteia fiind realizată în centrii superiori, care îndeplinesc rolul unor veritabile suite de „porți" modulatoare ale impulsurilor nociceptive spino-talamo-corticale (fig. 582).

Dintre acestea, formațiunea reticulată a trunchiului cerebral (FRB) ocupă o poziție cheie în procesul de integrare a impulsurilor heterosenzoriale de diferite surse, în vederea facilitării sau inhibiției reacțiilor somatice și vegetative.

Astfel, porțiunea magnocelulară a FRB este una din stațiile importante de releu, cu rol supresor atât asupra mesajelor ascendente spinale nociceptive, cât și asupra centrului median, nucleilor parafascicular și centro-lateral din talamus. O altă parte din fibrele inhibitoare ale nucleului magnocelular ajunge în fasciculul tegmental central din mezencefal.

Alte zone cu acțiunea inhibitoare sunt: locus coeruleus din punte, în care își are originea o cale descendentă noradrenergică, cu acțiune inhibitoare postsinaptică; nucleul magnus al rafelui din substanța reticulată mezencefalică, de unde pleacă o cale serotoninergică inhibitoare descendentă, la nivel medular, ce realizează conexiuni cu straturile 1, 2 și 3 Rexed, și una ascendentă, la nucleul parafascicular talamic; substanța gri periapeductală mezencefalică și periventriculară, cu acțiune supresivă în special pe stratul 5 Rexed.

La nivel talamic, nucleii parafascicular (NPF), centro-median (NCM) și dorso-median (NDM) sunt profund implicați în integrarea impulsurilor nociceptive.

În timp ce NPF participă la producerea senzației primitive de durere protopatică, NCM asigură modularea, filtrarea și controlul aferențelor nociceptive. În același timp, NDM prin partea sa laterală (parvocelulară) are rol în componenta afectivă a durerii.

În ceea ce privește participarea corticală la fenomenul de durere, se știe că, din cortexul de proiecție temporal (circumvoluțiunea retrorolandică), calea de conducere a stimulilor nociceptivi se continuă spre lobii frontali, unde se realizează percepția dureroasă complex integrată în personalitatea subiectului.

Această integrare, manifestată mai ales prin capacitatea de evaluare a senzației dureroase și reacția motivațional-afectivă, se realizează prin importante conexiuni cu sistemul paleocortical (rinencefalic) și în strânsă legătură cu hipotalamusul, talamusul și substanța reticulată a trunchiului cerebral.

Schematic, se pot distinge următoarele niveluri fundamentale de integrare, implicate în organizarea complexă a comportamentului la durere:

— trunchiul cerebral, prin substanța reticulată ca sediu al reacțiilor de orientare;

— eșalonul talamo-hipotalamic al durerii, ce asigură antrenarea reacțiilor reflexe generale cu componentele sale somatice (reacția de fugă) și vegetative (modificări vagomotorii și secretorii) ca sediu esențial al reacțiilor de stres;

— rinencefalul, etapă importantă a reacțiilor emotive și memorizatoare;

— neocortexul, indispensabil generării reacțiilor adaptative spațio-temporale.

Două mențiuni trebuie reținute, și anume: în primul rând, nu există receptori și fibre specifice pentru durere și nici un „centru" al durerii; în al doilea rând, organizarea complexă a comportamentului față de durere nu poate fi redusă la o simplă stratificare de tip jacksonian; dimpotrivă, toate datele converg în a demonstra largi interrelații ale sistemelor modulare.

Rolul sistemelor de motivație ca și acțiunile exercitate de neurotransmițători sunt numai două ilustrări importante ale acestui punct de vedere.

20.17.4. NEURO-CHIMIA DURERII

Transmiterea și percepția durerii implică participarea unui larg grup de substanțe endogene apte atât de stimularea receptorilor algogeni periferici și de realizarea transmiterii senzațiilor la nivelul căilor durerii, cât și de modularea acestei transmiteri mai ales în sens inhibitor.

Așa după cum s-a arătat anterior, receptorii algogeni sunt activați de stimulii mecanici, termici și chimici exogeni (ioni metalici, polipeptide) sau endogeni (bradikinina, histamina, serotonina, kalikreina, catecolaminele, ionii de K^+, Ca^{2+}, H^+, ATP și unii produși de scindare ai acestuia) atunci când depășesc intensitatea sau concentrația prag.

Una din cele mai tipice dureri în acest sens este cea indusă de hipoxia din cursul ischemiei. Hipoxia locală favorizează acidoza, durerea începând să fie percepută de la un pH de 6,2, atingând un maxim la pH de 3,2. În zona ischemiată se acumulează substanțe endogene cu dublă activitate, vasculară și nervoasă, denumite substanțe vasoneuroactive, din care pe primul plan se situează bradikinina, ca produs de scindare al kininogenului plasmatic sub acțiunea kalicreinei.

Permeabilizarea prin hipoxie a membranei elementelor celulare din zonă creează condițiile necesare pentru acumularea locală a ansamblului complex de substanțe enumerate mai sus.

Se pare că toți stimulii, mecanici, termici, chimici, acționează printr-un mecanism similar, diferențele datorându-se doar tipului de substanță algogenă eliberată predominant în condițiile locale date. Aceste substanțe, adevărați hormoni locali, reprezintă inițial un focar important de autoreglare homeostazică locală, dar, când concentrațiile depășesc limita realizării acestui rol, au loc stimularea receptorilor algogeni și apariția durerii.

Un alt grup de substanțe cu rol deosebit de important în neurotransmisia și modularea durerii este reprezentat de opioidele endogene, din care se disting cel puțin două tipuri de peptide: *enkefalinele* și *endorfinele*.

În prezent, pare să se considere stabilită chiar existența a două sisteme neuronale opioide individualizate: sistemul enkefalinergic și endorfinergic.

Neuronii enkefalinergici se găsesc răspândiți la nivelul sistemului nervos central în telencefal (nucleii caudat-putamen, amigdalian, accumbens), diencefal (nucleii paraventricular, supraoptic etc.), mezencefal, formațiunea reticulată, măduvă (straturile 1 și 2 Rexed). Acești neuroni sunt, de obicei, interneuronii ale căror fibre se distribuie pe arii largi, având o densitate deosebită în diencefal, mezencefal (substanța gri periapeductală, formațiunea reticulată, substanța neagră), punte (locus coeruleus, rafeul pontin, formațiunea reticulată), măduvă (substanța gelatinoasă Rolando).

Prezența neuronilor endorfinergici este limitată la nivelul hipotalamusului medio-bazal și al regiunii arcuate, cu terminații în hipotalamusul anterior, substanța gri periapeductală, punte.

Localizarea segmentară a celor două sisteme opioide face să se aprecieze că în sistemele descendente de control al durerii ar exista un etaj inferior, medular, exclusiv enkefalinergic, și un etaj superior diencefalo-mezencefalic, cu mediație endorfin-enkefalinergică.

Endorfinele și enkefalinele endogene sunt apte a produce analgezie, participarea sistemelor opioide în reglarea algocepției profunde și superficiale realizându-se prin intermediul receptorilor de tip miu (μ).

Controlul mediat-inhibitor al durerii este grupat, după cum se apreciază în prezent, în două sisteme, unul ascendent și altul descendent.

Sistemul inhibitor ascendent opioid conține neuroni enkefalinergici și receptori specifici în punctele-cheie de control al durerii (*„gate-control"*): cornul dorsal medular, nucleii rafeului bulbar (median, dorsal, gigantocelular, paragigantocelular), substanța gri periapeductală, substanța nigra, talamus, care exercită efecte blocante asupra percepției durerii în talamus și cortexul cerebral.

Astfel, unul din cele mai cunoscute dispozitive de control tip poartă, desfășurat multietajat de la măduvă la talamus este cel de la nivelul cornului dorsal, în care se descrie prezența unui interneuron inhibitor enkefalinergic și serotoninergic în straturile 1, 2 Rexed, activat de aferențe periferice nenociceptive (fibre A-beta) sau de către fibre descendente supramedulare cu rol inhibitor asupra durerii.

Acest interneuron odată stimulat determină suprimarea prin inhibiție presinaptică și chiar postsinaptică enkefalinergică a potențialelor excitatoare senzitive (SP — reactive de tip A-delta și C nociceptive), care se termină pe neuronii senzitivi din nucleul gelatinos al cornului dorsal (laminele IV și V) (fig. 583).

Controlul inhibitor descendent al durerii este reprezentat de sisteme opioide și neopioide.

Sistemul opioid este format din următoarele structuri nervoase: substanța cenușie periapeductală (bulbară și mezencefalică), aria pretectală, talamusul medial, nucleul posterior talamic. În zonele menționate s-au pus în evidență numeroși receptori opioizi și importante cantități de enkefaline.

Aici se află locul de origine al unor fibre descendente cu efect puternic anti-nociceptiv la nivelul cornului dorsal medular (stratul V). Alte structuri, reprezentând de această dată sistemul neopioid cu rol descendent inhibitor, de asemenea important, se găsesc în formațiunea reticu-

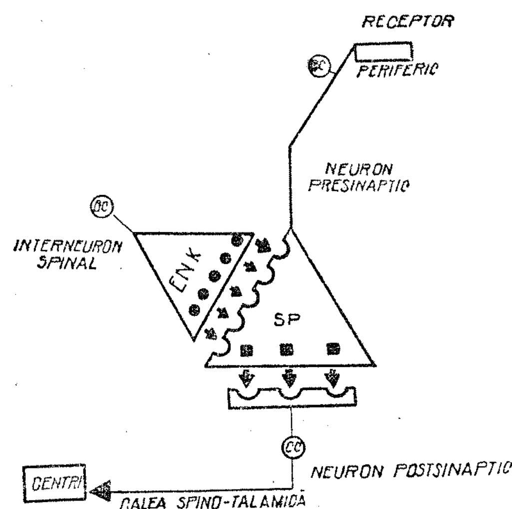


Fig. 583. Acțiunea inhibitoare a enkefalinei la nivel medular. GC, ganglionul spinal. ENK, enkefalina. SP, substanța P. CC, cornul posterior.

lată a trunchiului cerebral: nucleul rafelui bulbar și mezencefalic, nucleii gigantocelular și paragigantocelular. Din aceste zone pleacă fibre noradrenergice, serotoninergice sau dopaminergice, cu efect antinociceptiv medular.

Trebuie subliniat că ambele sisteme, atât cel opioid, cât și cel neopioid, sunt activate de stimuli ajunși pe calea aferențelor senzitive spino-talamice, cu origine în straturile I, IV, V, și îndeosebi de către aferențele spino-reticulo-diencefalice, ce pleacă din straturile VII și VIII.

De reținut faptul că ar fi greșit să se înțeleagă activitatea acestor sisteme separată și riguros independentă.

Pe de o parte, neuroni opioidergici se găsesc în toate structurile sus-menționate, iar, pe de altă parte, sistemul opioid prezintă și căi indirecte tip bucle de *feed-back* activatoare ale căilor neopioide (o zonă importantă de interferență fiind în acest sens substanța neagră), încât delimitările sunt extrem de dificile și mai mult cu valoare orientativă.

Din punct de vedere al participării opioide la modularea durerii, se conturează nu numai morfologic, ci și neuro-chimic, existența a două sisteme neuro-umorale antinociceptive; unul difuz, generalizat endorfinergic, cu participarea endorfinelor hipotalamo-hipofizare eliberate în țesutul cerebral, LCR și plasmă, cu efecte la distanță, și unul localizat, enkefalinergic, care presupune asocierea sistemului de control ascendent și descendent antinociceptiv, cu origine principală în substanța cenușie periapeductală și în cornul medular posterior.

Sistemul enkefalinergic și îndeosebi cel endorfinergic ar fi implicate, de asemenea, în analgezia determinată de stresul acut, acupunctură și electroacupunctură, cu variații individuale în funcție de capacitatea de

biosinteză și eliberare a opioizilor și a existenței unei anumite densități populaționale de receptori opioid-sensibili.

În modularea nocicepției, în afară de opioizi și substanța P, un loc important îl deține serotonina, mai cu seamă în sistemul descendent inhibitor al durerii, constituit din terminațiile axonice ale neuronilor formațiunii reticulate a trunchiului, ce realizează la nivelul stratului 5 Rexed blocarea transmiterii ascendente a mesajelor nociceptive.

De altfel, efectul analgetic al morfinei este suprimat dacă se reduce conținutul în serotonină al sistemului nervos central sau se distrug regiunile trunchiului cerebral bogate în neuroni serotoninergici (nucleul magnus al rafeului, substanța cenușie periapeductală).

În ultimul timp, s-au adus dovezi privind participarea în neuromodularea chimică a durerii a unui întreg evantai de amine, aminoacizi, peptide, purine, prostaglandine, cum ar fi: histamina, acetilcolina, GABA, glicina, calcitonina, neurotensina, adenozina, prostaglandina E.

Tabloul medierii și modulării durerii prin acțiunea substanțelor prezentate este departe de a fi complet, fiind deja acumulate cantități impresionante de date ce atestă participarea a încă multor altor substanțe biologic active (hormoni generali, locali, mediatori etc.) ce realizează, împreună cu cele cunoscute deja, adevărate „axe chimice" care structurează comportamentul complex al subiectului față de durere.

20.17.5. ASPECTE PARTICULARE ALE COMPORTAMENTULUI LA DURERE

În practica medicală, durerea cu origine în diferite viscere toraco-abdominale reprezintă unul din criteriile importante ce stau la baza diagnosticului destul de dificil al bolilor viscerale (mai ales al celor inflamatorii). Există o serie de diferențe care deosebesc durerea somatică de cea viscerală; astfel, lezarea strict localizată la nivelul unei zone dintr-un viscer se însoțește rar de o durere severă, în schimb, orice stimul care determină o excitare difuză a terminațiilor nervoase implicate în durerea viscerală poate determina dureri extrem de severe (de exemplu, ischemia viscerală pe un teritoriu mai întins).

Stimulii cauzatori de durere viscerală pot fi: ischemia țesutului visceral (prin produși intermediari de metabolism ce apar în cantități mari în lipsa oxigenului), unele substanțe chimice ajunse în contact cu viscerele (de exemplu, sucul gastric pătruns în spațiul peritoneal printr-un ulcer perforat), spasmul muscular al organelor cavitare (veziculă biliară, uter, intestin) însoțit de dureri ritmice cu durată de câteva minute, distensia bruscă a organelor cavitare ce are drept consecință ischemia tisulară (de exemplu, în ocluzia intestinală). Unele viscere sunt însă insensibile la orice tip de durere, ca de exemplu: parenchimul hepatic, alveolele pulmonare, deși în imediata lor apropiere există zone extrem de reactive la excitația dureroasă, capsula hepatică, canalele biliare, bronhiile, pleura.

Durerea „parietală" cu origine în pereţii organelor viscerale cavitare se poate disocia de adevărata durere viscerală. Dacă durerea viscerală are un caracter difuz şi surd, cea parietală are caracter de durere primară (resimţită ca înţepătură, arsură, durere ascuţită), chiar dacă stimulul este difuz.

Localizarea durerii viscerale este mai dificilă decât a celei tegumentare, având în vedere gradul mic de conştientizare a însăşi existenţei organelor viscerale, iar, pe de altă parte, căile diferite de transmitere a durerii viscerale şi parietale.

Informaţiile viscero-nociceptive sunt transmise prin fibre de tip C aparţinând fibrelor senzitive ale sistemului nervos vegetativ simpatic, abordând măduva prin rădăcina posterioară a nervilor spinali odată cu fibrele somatice senzitive. Excepţie fac unele căi, puţine la număr (din colonul distal, rect, vezică urinară), care pătrund în măduvă prin parasimpaticul sacrat, precum şi fibre conductoare ale durerii, ce intră în trunchiul cerebral şi aparţin unor nervi cranieni (glosofaringianul şi vagul, care transmit durerea de la nivelul faringelui, traheei şi părţii superioare a esofagului).

Nu toţi autorii sunt de acord că transmisia durerii viscerale se realizează prin căi aparţinând sistemului vegetativ, apreciind că fibrele algoconductoare viscerale sunt numai alăturate, pe parcursul lor, căilor sistemului autonom.

Durerea parietală cu origine în peretele organelor viscerale cavitare nu este transmisă prin fibre C „lente" din nervii simpatici, ci prin fibre „rapide" de tip A-delta, de unde şi caracterele acestei dureri, asemănătoare cu cea resimţită la nivelul pielii (durerea acută).

Fibrele conductoare ale durerii viscerale pătrunse în măduvă odată cu cele somatice, pe calea rădăcinii posterioare a nervului spinal, fac sinapsă cu neuronii viscero-senzitivi din cornul lateral, neuronii substanţei reticulate periependimare şi neuronii somato-senzitivi din cornul posterior.

Această ultimă sinapsă explică durerea „referită" sau „raportată", adică durerea viscerală percepută la nivelul suprafeţei corporale în imediata apropiere a viscerului suferind sau la distanţă.

O altă explicaţie a acestui tip de durere ar fi cea care incriminează proiecţiile viscerale dureroase de la nivelul cortical, ce facilitează filtrarea şi recepţionarea mesajelor exteroceptive, astfel că excitaţii cutanate sub pragul dureros ajunse central pot determina senzaţii nociceptive; există şi o ipoteză, neverificată experimental, care consideră durerea referită ca o eroare de interpretare la nivel central, plecând de la existenţa reală a axonilor bifurcaţi prin care la nivel integrativ se confundă sursa reală a durerii, proiectarea făcându-se într-o zonă tegumentară heterotipică. Din cauză că fibrele aferente viscerale sunt responsabile de transmiterea durerii referite, localizarea acesteia pe suprafaţa corpului se face în dermatoamele segmentului din care a derivat embriologic organul visceral respectiv. De exemplu, raportarea durerii ischemice cardiace se face în teritoriul cutanat reprezentat de braţul stâng, zona internă a antebraţului şi de marginea cubitală a mâinii, durerile veziculei biliare şi ficatului în umărul drept etc.

Deşi durerea viscerală face parte din categoria durerii secundare, a ţesuturilor profunde, ea se diferenţiază de aceasta printr-o serie de particularităţi, cum sunt caracterul referit şi hiperalgic al durerii cutanate care o poate însoţi, contracţia tonică asociată a musculaturii somatice, prezenţa de efecte vegetative adăugate (modificarea activităţii respiratorii, cardiace, paloare, transpiraţie, vărsături, scăderea presiunii arteriale), precum şi o stare emoţională puternică, pe baza căreia se poate realiza chiar monitorizarea experimentală în vederea cuantificării durerii viscerale.

20.17.5.1. **Hiperalgeziile şi alte sindroame algice**

Alterarea pragului de durere poate determina perceperea exagerată a excitaţiilor dureroase sau chiar a celor nenociceptive ce sunt resimţite sub formă de durere.

Se disting, astfel, hiperalgezii periferice, centrale, viscerale şi ale extremităţii cefalice (faciale şi profunde).

Hiperalgeziile periferice apar în anumite cazuri de lezare a nervilor periferici (de tip nevralgic, mialgic). Leziunile de nervi periferici determină, de regulă, deficite motorii, deficite de sensibilitate, tulburări trofice şi vegetative. Unele leziuni produc însă şi durere, în cazul nevroamelor, contuziilor de nervi periferici, meralgiei parestezice, polinevritei, neuropatiei diabetice.

Din categoria hiperalgiilor periferice face parte şi cauzalgia, în care durerea cutanată de tip arsură este însoţită de importante tulburări vasomotorii, trofice şi psihice, mecanismul fiind încă neclarificat. Ipotezele emise sugerează fie o participare a căilor nervoase simpatice, fie un dezechilibru între fibrele din trunchiul nervului cu viteze de conducere diferite sau prezenţa unei excitaţii de tip „stagnat" la nivelul neuronilor intercalari medulari, secundară impulsurilor aferente senzitive.

Hiperalgiile periferice se pot instala, de asemenea, prin lezarea rădăcinilor nervoase sau a plexurilor nervoase. Dintre hiperalgiile de natură centrală un loc important îl ocupă sindromul talamic datorat trombozei ramului postero-lateral al arterei cerebrale posterioare, ce irigă porţiunea postero-ventrală a talamusului, cu lezarea nucleilor talamici: ventral postero-lateral şi ventral postero-medial. Printre alte tulburări, în acest sindrom există o hiperpatie a cărei intensitate creşte în timp, ajungându-se ca orice tip de sensibilitate să devină dureroasă, cu caracter intolerabil.

Lezarea scoarţei cerebrale determină foarte rar dureri. Aşa-zisele dureri psihice, descrise în literatură, sunt considerate a fi cenestopatii nevrotice. În unele cazuri de leziuni iritative ale cortexului somestezic pot apărea „parestezii" sau, mai rar, manifestările dureroase pot să îmbrace caracterele unui sindrom pseudotalamic.

Fenomenul de membru fantomă dureros, descris după amputaţii, se evidenţiază prin acuze dureroase continue sau intermitente, localizate spaţial în membrul lipsă, însoţite de senzaţii dezagreabile (crampă, arsură, înţepătură, distorsiune).

În mecanismul producerii acestui tip de durere s-au invocat cauze medulare (activare reverberatorie anormală a unor grupe neuronale din coarnele dorsale şi laterale medulare) şi/sau cerebrale, determinate în ultimul caz prin erori de integrare corticală a schemei corporale, sau prin reducerea rolului inhibitor al formaţiunii reticulate la toate nivelurile simpatice ale sistemului de proiecţie somatic, în condiţiile reducerii numărului de fibre aferente. Hiperalgeziile extremităţii cefalice sunt datorate unor structuri intracraniene, creierul fiind aşa cum s-a mai spus indolor; în schimb, nervii cranieni senzitivi, dura-mater bazală, marile sinusuri venoase şi arterele meningiene sunt foarte dureroase.

Dintre hiperalgeziile superficiale ale extremităţii cefalice se detaşează nevralgia facială primitivă de trigemen, cu caracter atroce, lancinant şi paroxistic, declanşată de atingerea unor zone situate pe teritoriul de distribuţie a ramurilor trigemenului (*trigger area*), în condiţiile lipsei oricărui semn de organicitate lezională a acestui nerv. Dintre multiplele mecanisme propuse a explica acest tip de durere, mai plauzibilă pare cea care pledează pentru o origine nucleară bulbară.

O categorie aparte o constituie hiperalgeziile profunde ale extremităţilor cefalice, reprezentate de cefalee, migrenă, glosodinii şi odontalgii.

Statisticile cele mai autorizate arată că cel puţin 70—75% din oameni au avut sau au dureri de cap de tipuri variate. Cefalalgia, cu cele două forme ale ei — paroxistică sau continuă, poate fi o suferinţă prin ea însăşi, dar mai frecvent reprezintă un semn dominant sau asociat într-o mare diversitate de contexte clinice.

20.18. FUNCŢIILE NERVOASE SUPERIOARE

În afara manifestărilor comune senzitivo-senzoriale şi motorii obiective, descriptibile în termeni fizici, chimici şi biologici, emisferele cerebrale umane sunt sediul unor fenomene cognitive, psiho-afective şi ideative înalt diferenţiate. Acestea sunt reprezentate de memorie, învăţare, emotivitate, vorbire, gândire, ideaţie etc. Ele au la bază procese neuro-chimice de decodare, stocare sau prelucrare de informaţii la nivelul centrilor nervoşi superiori, în vederea elaborării reacţiilor conştiente comportamentale, afective sau ideatice adecvate. În general, funcţiile nervoase superioare se realizează cu participarea mai multor structuri nervoase cortico-subcorticale. Conform teoriei holiste actuale, majoritatea funcţiilor înalt diferenţiate ale creierului sunt rezultatul activităţii de ansamblu a ţesutului nervos cerebral. Cea mai simplă formă de activitate nervoasă superioară este starea de conştienţă.

20.18.1. CONŞTIENŢA

Conştienţa este produsul substanţei nervoase superior organizate ce constă în integrarea, prelucrarea şi interpretarea mesajelor sosite din mediul extern şi intern în vederea stabilirii semnificaţiei lor biologice şi elaborării de reacţii motorii, psiho-emoţionale sau ideative orientate. Ca formă particulară a stării de veghe, conştienţa reprezintă cea mai înaltă formă de reflectare subiectivă a lumii obiective şi a propriei persoane.

20.18.1.1. Baze anatomo-fiziologice

La realizarea şi întreţinerea stării de conştienţă participă atât pulsurile dinamogene ale formaţiunii reticulate activatoare mezencefalo-diencefalice, cât şi hipotalamusul, sistemul talamic nespecific şi scoarţa cerebrală, ca centri coordonatori ai activităţii comportamentale conştiente şi vieţii emoţionale.

Formaţiunea reticulată activatoare ascendentă asigură, prin conducerea difuză şi nespecifică reticulo-corticală, reacţia de trezire şi menţinerea stării de veghe, fără de care perceperea informaţiilor senzitivo-senzoriale şi răspunsurile adecvate la mediu nu sunt posibile.

La rândul ei, activitatea formaţiunii reticulate mezencefalo-diencefalice ascendente se realizează fie printr-un mecanism de autoîntreţinere a propriului său tonus, cu ajutorul factorilor intrinseci umorali, fie prin colaterale nespecifice ale diferitelor căi senzitivo-senzoriale. La acestea se adaugă impulsurile tonigene venite de la scoarţa cerebrală pe calea circuitului reverberant activator cortico-reticulo-cortical. Trezirea şi menţinerea stării de veghe este, astfel, rezultatul sinergiei funcţionale realizate între formaţiunea reticulată şi scoarţa cerebrală.

La procesul de activare corticală de către formaţiunea reticulată participă două sisteme de trezire: unul adrenergic, cu sediu mezencefalic, şi altul colinergic, care ocupă talamusul difuz, nespecific. Acţionând asupra primului sistem, substanţele inhibitoare ale sistemului adrenergic, de tipul clorpromazinei, produc sincronizare corticală şi somnolenţă.

Sistemul talamic cu proiecţie difuză este reprezentat de nucleii şi conexiunile intratalamice care acţionează nespecific şi mai limitat decât formaţiunea reticulată ascendentă asupra scoarţei cerebrale. Ca şi formaţiunea reticulată, sistemul talamic nespecific este format din două componente, una sincronizatoare hipnogenă şi alta producătoare de reacţii desincronizante, de trezire.

Hipotalamusul posterior, făcând parte din formaţiunea reticulată diencefalică, participă la întreţinerea stărilor de veghe şi conştienţă, atât prin fenomenele de predominanţă simpatică, cât şi prin descărcările hormonale hipotalamo-hipofizare. Împreună cu formaţiunea reticulată mezencefalică şi nucleii talamici nespecifici, hipotalamusul posterior constituie ansamblul de formaţiuni nervoase subcorticale, denumit de Penfield (1951) sistem centrencefalic. Acesta ar fi, după autorul sus-citat,

sediul proceselor de vigilenţă şi conştienţă. În sprijinul unui asemenea punct de vedere vin atât dispariţia stării de conştienţă după distrugerea formaţiunilor subcorticale menţionate, cât şi conservarea acesteia la animalele decorticate. La om, scoaterea din funcţiune a scoarţei cerebrale este incompatibilă cu păstrarea stării de veghe. Aşadar, nu numai formaţiunea reticulată mezencefalo-diencefalică cu componentele sale talamice şi hipotalamice constituie substratul anatomic al conştienţei, ci şi scoarţa cerebrală. Pe fundalul stării de veghe realizat de formaţiunea reticulată activatoare ascendentă se grefează procesele de stocare, integrare gnozică şi perceperea conştientă a mesajelor sosite din mediul înconjurător şi propriul organism.

Decodarea şi conştientizarea unei anumite informaţii ajunse la centrii nervoşi superiori pe diverse căi senzitivo-senzoriale poartă numele de **senzaţie.** În funcţie de natura excitantului şi particularităţile senzitivo-senzoriale ale neuronilor din zonele de proiecţie corticală, senzaţiile pot fi termice, tactile, vibratorii, dureroase, auditive, luminoase, olfactive, gustative etc. Caracteristicile de bază, comune tuturor senzaţiilor, sunt spaţialitatea, temporalitatea, calitatea şi intensitatea.

Spaţialitatea priveşte recunoaşterea locului de aplicare a excitantului producător de senzaţie.

Temporalitatea se referă la apariţia şi durata senzaţiei respective.

Calitatea, sau *modalitatea,* este criteriul după care senzaţiile sunt distinse în funcţie de informaţiile primite de la diverşi senzori, începând cu cele cinci organe de simţ clasice (văz, auz, tactil, miros şi gust) şi sfârşind cu zonele receptoare termoalgezice, extero-, proprio- şi interoceptive.

În sfârşit, *intensitatea,* sau *cantitatea,* este caracteristica de bază care determină amplitudinea sau frecvenţa potenţialelor de receptor şi descărcările potenţialelor de acţiune ale nervilor senzitivo-senzoriali la nivelul centrilor de integrare şi elaborare a senzaţiilor respective.

Spre deosebire de senzaţie, care reflectă o însuşire a unui obiect sau fenomen oarecare, percepţia este procesul nervos de reflectare a ansamblului pe baza experienţei anterioare rezultate din acţiunea nemijlocită a acestora.

Percepţia rezultă din tratamentul particular al informaţiei senzoriale conştientizate, făcând obiectul atenţiei, interpretării şi memorizării. Realizarea percepţiei în absenţa mesajului senzorial din timpul halucinaţiei demonstrează că aceasta are o existenţă proprie, distinctă de senzaţie.

Integrarea informaţiilor şi compararea lor pe baza experienţei anterioare asigură trecerea la etapa următoare a cunoaşterii, **reprezentarea.** Spre deosebire de senzaţie şi percepţie, reprezentarea are la bază procese neuro-psihice de reflectare şi realizare a imaginilor senzitivo-senzoriale, evocate mental în absenţa obiectelor sau fenomenelor care le-au produs. Reprezentarea, ca formă de „abstractizare" senzorială, deţine un loc important în trecerea de la prima treaptă a cunoaşterii, bazată pe senzaţii şi percepţie, la cea de-a doua treaptă, reprezentată de gândirea abstractă.

Reproducând imaginea unor obiecte sau fenomene petrecute anterior, reprezentările intervin în procesele de memorare, învăţare şi gândire creatoare.

20.18.2. MEMORIA

Memoria constă în capacitatea creierului de fixare, conservare, recunoaştere şi evocare a unor informaţii şi experienţe anterior acumulate. Ca bază a proceselor de cunoaştere, învăţare şi adaptare a comportamentului la condiţiile impuse de mediu, memoria asigură reţinerea unui foarte mic număr din informaţiile sosite la nivelul centrilor nervoşi superiori. Selectarea şi engramarea informaţiilor depind de semnificaţia acestora, de atenţie şi de capacitatea de stocare a creierului uman. Aceasta a fost evaluată la aproximativ 3×10^8 biţi. În condiţii bazale de conştienţă, cuantumul de informaţii din întregul sistem senzitivo-senzorial ajunse la creier nu depăşeşte 50 biţi/s. În timpul cititului liniştit acţionează cam 40 biţi/s, iar în calculul mental doar 12 biţi/s. Selecţia şi uitarea protejează creierul de acumularea informaţiilor inutile.

În general, memoria este de două feluri, înnăscută şi câştigată. Spre deosebire de memoria înnăscută, care, fiind transmisă genetic, este imuabilă, memoria câştigată se dobândeşte prin experienţă şi se transformă continuu.

La rândul lor procesele de memorare dobândită cuprind mai multe etape: engramarea informaţiilor sosite pe diverse căi la centrii nervoşi superiori, ştergerea sau conservarea şi extragerea lor ce se realizează prin evocare sau recunoaştere. Datorită capacităţii de selectare şi reţinere mai întâi a conceptelor şi apoi a detaliilor, creierul uman se deosebeşte din punct de vedere operaţional de benzile magnetice sau băncile electronice de date care stochează toate informaţiile primite. Pe de altă parte, capacitatea de a realiza concepte sau idei şi a le stoca sub forma lor abstractă diferenţiază memoria umană de cea care operează în regnul animal.

20.18.2.1. Tipuri de memorie

Evaluându-se durata şi procentajul de informaţii recunoscute şi evocate după ce au fost memorate, iniţial s-au pus în evidenţă două tipuri de memorie: una fragilă, instabilă şi vulnerabilă, denumită memorie primară, sau de scurtă durată, şi alta stabilă şi persistentă, denumită memorie secundară, sau de lungă durată. Ulterior, s-a constatat că problema memorizării este mult mai complexă atât din punct de vedere secvenţial, cât şi sub aspectul bazelor sale neuro-fiziologice. În prezent, se descriu trei sau chiar patru tipuri de memorie, în funcţie de secvenţa şi durata proceselor psiho-fiziologice produse de informaţia verbală sau neverbală codificată la nivelul centrilor nervoşi superiori. Într-un prim moment are loc procesul de *memorare senzorială,* produs de informaţia plecată de la receptor şi preluată de aria corticală în vederea evaluării,

prelucrării şi stocării sau uitării sale. Durata acestui proces automat şi limitat la aria de proiecţie corticală este foarte scurtă, de câteva sute de milisecunde. Transferul informaţiei în zonele corticale conectate morfo-funcţional cu aria de proiecţie primară duce la codarea verbală sau neverbală a acesteia, iniţiind trecerea la etapa următoare a memorării, reprezentată de *memoria de scurtă durată*, sau *primară*. Aceasta este memoria faptelor, cuvintelor, numerelor, literelor sau altor informaţii recente, engramate pentru scurt timp şi uitate odată cu apariţia unor noi informaţii. Durata reţinerii informaţiei respective variază de la câteva secunde, la câteva minute, iar cuantumul de informaţii stocate este limitat la un număr redus de biţi. Noile informaţii le dislocă pe cele anterioare, ducând la uitarea lor. La om, memoria primară lingvistică asigură reţinerea şi evocarea imediată doar a ultimelor cuvinte enunţate. Acest fenomen, cunoscut sub numele de efectul memorial de proximitate, este caracteristic memoriei de scurtă durată. Eficienţa memoriei primare scade dacă imediat după preluarea informaţiei apar elemente de distragere a atenţiei printr-un alt proces mental sau dacă se alungeşte intervalul între stocarea şi evocarea acesteia. Fixarea mnezică a informaţiei depinde de timpul de circulaţie a acesteia la nivelul circuitelor reverberante talamo-corticale. Consolidarea ei este asigurată prin repetare, facilitând trecerea la memoria secundară, sau de lungă durată.

Memoria de lungă durată priveşte stocarea tuturor tipurilor de informaţii care pot fi reamintite după ore, zile, luni sau ani de la engramarea lor. Caracteristic acestui tip de memorie este fixarea informaţiei în funcţie de semnificaţia acesteia şi recunoaşterea ei lentă, după un timp de căutare (secunde sau minute) prin numărul mare de informaţii stocate. Capacitatea de stocare apare practic nelimitată, graţie reorganizării continue a memoriei preexistente. Uitarea se datoreşte, în cazul memoriei de lungă durată, interferenţelor cu procesele de învăţare realizate anterior sau ulterior memorizării. În primul caz este vorba de o inhibiţie proactivă, iar în cel de-al doilea, de inhibiţie retroactivă. Natura memoriei de lungă durată este diferită de aceea de scurtă durată, întrucât electroşocul sau anestezia profundă nu este urmată de pierderea faptelor memorate, aşa cum se întâmplă în cazul memoriei de scurtă durată. După unii autori (Schmidt şi Thews, 1983), memoria de lungă durată priveşte nu numai memoria secundară cu durată variabilă, ci şi memoria permanentă, denumită şi terţiară (fig. 584).

Memoria terţiară se referă la engramările care privesc propriul nume, cititul, scrisul şi alte acte zilnice, care nu se uită, chiar în cazurile de alterare a celorlalte forme de memorare. Spre deosebire de memoria secundară, accesul la informaţia stocată este rapid în acest caz, iar uitarea nu apare decât excepţional, datorită practicii zilnice.

Pierderea parţială sau totală a memoriei poartă numele de *amnezie*. Aceasta poate fi anterogradă şi retrogradă. Amnezia anterogradă priveşte faptele trăite după evenimentul cauzator al pierderii memoriei. Ea se întâlneşte adeseori la alcoolicii cronici sau în leziunile hipocampice şi

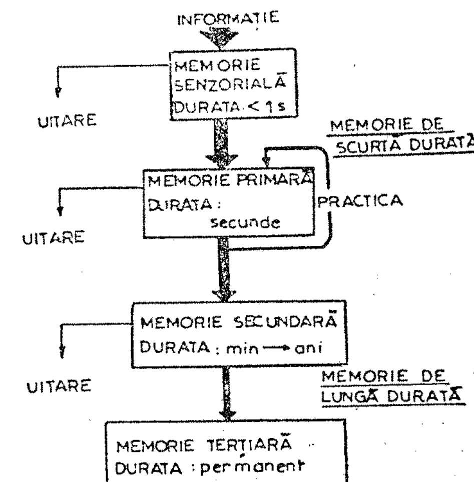


Fig. 584. Schema proceselor de memorizare.

se caracterizează prin pierderea memoriei recente şi incapacitatea transferului de informaţii de la memoria primară la cea secundară.

Amnezia retrogradă constă în uitarea informaţiilor stocate înainte de evenimentul care a produs amnezia respectivă. Este cazul amneziilor provocate de şocurile de diferite cauze (mecanice, electrice, apoplectice, anestezice etc.).

20.18.2.2. Localizarea proceselor nervoase de memorare

Localizarea proceselor nervoase de memorare este greu de stabilit cu rigoarea necesară, deoarece la producerea lor participă numeroase structuri cortico-subcorticale. Dacă în cazul memoriei de scurtă durată este indispensabilă integritatea morfo-funcţională a zonelor senzoriale primare, în cazul memoriei de lungă durată este vorba de participarea mai multor arii corticale. Un rol important revine proceselor neuro-chimice de la nivelul lobului frontal. Cortexul frontal, primind numeroase aferenţe de la nucleii talamici nespecifici, hipocamp, amigdală, girusul cingulat şi hipotalamus, reprezintă partea neocorticală a sistemului limbic implicată în comportament şi învăţare. Leziunile clinice sau experimentale practicate la nivelul lobului frontal de asociaţie se însoţesc frecvent de perturbări atât ale memoriei recente, cât şi ale manifestărilor emoţionale, de tipul impulsivităţii şi iritabilităţii exagerate. Lobotomia frontală la om este urmată de scăderea capacităţii de memorizare, a emotivităţii şi motivaţiei. La rândul lor, lobii temporali sunt depozitarii unui mare număr de informaţii, engramate mai mult în lobul stâng, decât în cel drept. Stimularea electrică a zonei temporale posterioare determină perturbarea evocării unor fapte din trecutul îndepărtat. Excitarea părţii

anterioare a lobului temporal alterează capacitatea de fixare în memorie a amintirilor. Regiunea hipocampică este importantă mai ales pentru stocajul informaţiilor recente şi transferul acestora în memoria de lungă durată. Capacitatea de memorizare apare alterată şi în cazul leziunilor de lob parietal.

Stimularea cortexului temporo-parietal stâng perturbă evocarea verbală, respectiv extragerea din memorie a informaţiilor stocate, realizând o adevărată amnezie retrogradă. Faptul este explicabil dacă se are în vedere prezenţa la acest nivel a ariei asociative Wernicke, ca principal mediu al activităţii intelectuale. În ceea ce priveşte memoria vizuală, aceasta depinde în primul rând de aria gnozică din lobul occipital (aria 18). Studiul cazurilor cu leziuni occipitale a permis localizarea diferită pentru memoria obiectelor animate şi neanimate, precum şi pierderea capacităţii de revizualizare şi visare. Totodată, s-a precizat existenţa unei interacţiuni temporo-occipito-mezencefalo-diencefalice, cu rol în integrarea memoriei în timp şi spaţiu.

Dintre structurile subcorticale, corpul calos şi comisura anterioară participă la transferul şi stocarea difuză în emisferele cerebrale a memoriei de lungă durată. La rândul lor, nucleii talamici mediani dirijează informaţiile verbale mai mult spre emisferul stâng şi pe cele neverbale în emisferul drept. Stimularea nucleului pulvinar stâng provoacă pierderea retrogradă a memoriei recente verbale, în timp ce aceeaşi stimulare practicată în partea dreaptă nu influenţează memoria verbală, dar împiedică recunoaşterea figurilor.

Pe de altă parte, lezarea corpilor mamilari din hipotalamusul posterior determină pierderea capacităţii de memorare a informaţiilor noi, ca în cazul sindromului Korsakov uman (caracterizat prin amnezie anterogradă). De menţionat că hipotalamusul posterior intervine în procesele de memorare şi, prin rolul său, în menţinerea stării de veghe. Aceasta presupune integritatea formaţiunii reticulate, a cărei alterare poate duce la amnezii totale. Unii autori (Glickman, 1961) susţin că hipocampul şi amigdala participă la procesele de memorizare prin intermediul formaţiunii reticulate şi al circuitului cortico-subcortical reprezentat de bucla Papez, rinencefalo-diencefalică. Hipocampul, amigdala şi sistemul limbic, în general, realizează nu numai filtrarea şi stocarea informaţiilor, ci asigură şi suportul vieţii emoţionale. Pe această cale, stările psihice influenţează procesele de memorare. Se ştie că informaţiile cu suport afectiv pozitiv se reţin mult mai uşor decât altele.

20.18.2.3. Bazele fiziologice ale memoriei

Mecanismul de producere al proceselor de memorizare este insuficient cunoscut.

În cazul *memoriei primare*, s-au emis mai multe teorii care pun engramarea şi stocarea de scurtă durată a informaţiei fie pe seama circuitelor reverberante locale, fie a potenţării posttetanice.

Teoria circuitelor reverberante are la bază faptul că aria corticală stimulată continuă să emită potenţiale de acţiune ritmice şi după întreruperea excitantului pentru o scurtă perioadă de timp. Odată cu instalarea fenomenului de oboseală, la nivelul circuitului cortical local sau cortico-subcortical respectiv, memoria primară dispare. Acelaşi lucru pot realiza semnalele care interferează cu circuitul reverberant, cum sunt traumatismele craniene producătoare de stări comatoase, şocul electric şi anestezia. Acestea alterează evocarea informaţiilor recent engramate.

Teoria potenţării posttetanice pune memoria de scurtă durată pe seama creşterii tranzitorii a excitabilităţii sinapselor implicate în conducerea şi prelucrarea informaţiei ajunse la nivel cortical. Experimental, s-a constatat că stimularea tetanică a unei sinapse este urmată de creşterea excitabilităţii sale timp de câteva secunde sau minute. La baza fenomenului de potenţare posttetanică stă acumularea ionilor de calciu în teritoriul presinaptic şi eliberarea crescută a mediatorului chimic din butonul terminal.

Memoria secundară se realizează prin mecanisme fizice şi chimice diferite, mult mai complexe decât memoria primară. Acestea determină modificări anatomice macro- şi microscopice la nivelul scoarţei cerebrale. Macroscopic, s-a constatat involuţia zonelor corticale inactive şi îngroşarea acestora, produsă de stimularea intensă. Fenomenul a fost evidenţiat mai ales la nivelul cortexului vizual, în absenţa sau sub influenţa stimulilor luminoşi. La rândul lor, cercetările microscopelectronice au pus în evidenţă modificări ultrastructurale importante la nivelul sinapselor interneuronale corticale, reprezentate de creşterea numărului de terminaţii presinaptice, umflarea butonilor terminali şi intensificarea densităţii materialului din spaţiul sinaptic. Prin astfel de modificări sinaptice se asigură facilitarea circuitelor respective şi engramarea informaţiilor la nivelul nucleoproteinelor neuronale. Numeroase cercetări experimentale au demonstrat că în timpul procesului de învăţare prin condiţionare creşte conţinutul în ARN şi sinteza proteinelor la nivelul neuronilor care participă la acest proces. Întrucât inhibarea sintezei proteice cu actinomicină sau puromicină este urmată de ştergerea actelor motorii învăţate, s-a făcut presupunerea participării unor substanţe de natură proteică la procesele de memorare şi învăţare. Aceste substanţe cu structură peptidică, denumite conectine, posedă capacitatea de a stoca informaţii şi a realiza legături sinaptice temporare caracteristice învăţării. Sinteza lor la nivelul acizilor nucleici este activată de mediatorii chimici eliberaţi sub influenţa influxului nervos. Încorporarea aminoacizilor marcaţi creşte mai ales în hipocamp şi cortexul senzorio-motor. Repetarea consolidează legăturile sinaptice realizate de conectine, asigurând „bătătorirea" noii căi şi engramarea de durată a informaţiilor. După unii autori (Ungar, McConnel etc.), conectinele ar fi nu numai depozitoare, ci şi purtătoare de informaţii. Cu ajutorul unei astfel de conectine, denumită scotofobin, extrasă din creierul şobolanilor condiţionaţi la întuneric, s-a obţinut îmbunătăţirea procesului de învăţare la şobolanii supuşi condiţionării. Anti-

serul specific, din contră, tulbură profund memorarea şi învăţarea. Neurochimia memoriei de lungă durată nu se limitează însă la activarea sintezei unor peptide specifice, ci este mult mai complexă. Ea are la bază participarea unei game variate de alte substanţe biologic active, cum sunt glicoproteinele, fosfoproteinele neuronale sintetizate în exces sub acţiunea unor factori hormonali locali şi generali.

Dintre hormonii modulatori ai proceselor neuro-chimice de memorare, fac parte catecolaminele, ACTH, vasopresina, ocitocina, peptidele opioide etc. Atât catecolaminele cerebrale, cât şi cele circulante îmbunătăţesc memorarea şi învăţarea. Prin intermediul acestora acţionează aminele deşteptătoare, de tipul amfetaminelor, precum şi drogurile neuro-sedative pe bază de reserpină şi fenotiazine. În timp ce ACTH şi vasopresina cresc capacitatea de memorare a creierului, ocitocina exercită efecte inverse, de tip deprimant. La rândul lor, peptidele opioide (endorfine, enkefaline) acţionează ca şi ocitocina, în sens inhibitor, contribuind la producerea amneziei. Descărcările neurohormonale din timpul învăţării modulează astfel procesele de memorare, în funcţie de predominanţa hormonilor activatori sau inhibitori ai capacităţii de stocare, consolidare şi evocare a noilor informaţii. La producerea efectelor activatoare ale neurohormonilor participă sistemul adenilat ciclază-cAMP, stimulator al unei protein kinaze necesare atât biosintezei de conectine, cât şi fosforilării suprafeţei canalelor de potasiu cu răsunetul presinaptic corespunzător, scăderea conductanţei pentru potasiu şi creşterea acesteia pentru calciu. Difuziunea masivă a calciului în butonul sinaptic, determinând eliberarea crescută de mediator chimic, realizează îmbunătăţirea transmiterii sinaptice şi stocării de informaţii. Efecte inverse se produc în cazul activării sistemului guanilat ciclază-cGMP de către neurohormonii implicaţi în modularea memoriei în sens inhibitor.

Consolidarea memoriei de lungă durată necesită cel puţin 5—10 minute şi se realizează prin procesul de facilitare sinaptică de către impulsurile activatoare exercitate asupra teritoriului presinaptic. Alterarea dinamicii corticale prin şoc, convulsii sau anestezie, în acest interval de timp, previne consolidarea. Aceasta are la bază repetarea informaţiei respective, în vederea transferului memoriei primare în memorie secundară. Astfel, experienţa senzorială este fixată şi transformată în memorie de lungă durată. Un alt factor indispensabil consolidării memoriei este codificarea informaţiei şi depozitarea ei în asociaţie cu alte informaţii de acelaşi tip. Noile informaţii nu sunt stocate la întâmplare, ci sunt comparate cu cele vechi, pentru a se stabili diferenţele şi asemănările dintre ele. În felul acesta, atât fixarea şi consolidarea, cât şi recunoaşterea şi evocarea noilor informaţii vor fi favorizate. Când informaţia senzitivo-senzorială nu este întărită de impulsurile presinaptice facilitatoare, transmiterea şi stocarea acesteia diminuează până la dispariţie, datorită fenomenului de habituare sau obişnuinţă. Aceasta constă în descreşterea sau dispariţia unui răspuns preexistent, ca urmare a repetării stimulului care l-a declanşat. Habituarea, ca particularitate a memoriei, este denumită şi învăţare negativă, întrucât conferă sistemului nervos capacitatea de a învăţa să nu mai răspundă la stimulii care şi-au pierdut semnificaţia biologică. La nivel molecular, habituarea rezultă din închiderea progresivă a canalelor membranare de calciu şi reducerea difuziunii acestuia în butonul sinaptic, ca principal factor eliberator de substanţă mediatoare. Efecte inverse au loc în cazul facilitării sinaptice datorită creşterii permeabilităţii membranei presinaptice pentru ionii de calciu şi eliberării crescute de mediator chimic în teritoriul postsinaptic. Prin modificările fizice şi chimice de tip facilitator de la nivelul sinapselor interneuronale centrale se realizează trecerea de la memoria primară, de scurtă durată, la cea secundară, de lungă durată. În ambele cazuri, rolul cheie revine regiunii sinaptice şi maşinăriei chimice de la acest nivel, formatoare de substanţe specifice engramării, stocării şi conservării informaţiilor, ca bază de plecare a celor mai variate forme de activitate nervoasă superioară.

20.18.3. PROCESUL DE ÎNVĂŢARE

Învăţarea este procesul neuro-fiziologic prin care se realizează dobândirea unor noi cunoştinţe sau deprinderi pe bază de informaţie şi experienţă. Actul complex al învăţării permite animalelor superioare şi omului să se adapteze la mediul în care trăieşte şi să facă ceea ce nu puteau face înainte. El presupune preluarea de informaţii şi acumularea de cunoştinţe prin memorare, precum şi discriminarea a ceea ce este util de ceea ce este inutil sau periculos, în vederea elaborării reacţiilor comportamentale şi neuro-psihice adecvate. Dezvoltarea cunoştinţelor şi abilităţilor motorii, ca rezultat al învăţării, începe încă din perioada engramării dinamice a informaţiilor şi continuă cu modificările sinaptice structurale din timpul memoriei secundare, de lungă durată. Prin activarea ulterioară a sinapselor interesate în procesul de memorare, conţinutul memoriei poate fi restabilit, determinând răspunsurile corespunzătoare.

20.18.3.1. Modalităţi de învăţare

În general, învăţarea este de două feluri, asociativă şi neasociativă. În timp ce învăţarea asociativă necesită stabilirea unor relaţii predictive între stimuli, cea neasociativă se realizează fără intervenţia unor asemenea relaţii. Ambele se bazează pe repetare şi experienţă.

Învăţarea neasociativă. Cea mai simplă formă de învăţare neasociativă este habituarea (obişnuită), denumită şi învăţarea negativă. În esenţă, este vorba de scăderea progresivă a amplitudinii răspunsului după aplicarea repetată a aceluiaşi stimul. Ca exemplu poate fi dat reflexul de orientare produs de un stimul sonor, care se atenuează până la stingere dacă nu este însoţit de un eveniment asociat stimulului respectiv.

O altă formă de învăţare neasociativă o reprezintă facilitarea, sau sensibilizarea. Aceasta constă în creşterea răspunsului comportamental

sau neuro-psihic, rezultată din asocierea unui stimul nociv cu unul neutru. Dacă la un câine sau o pisică se asociază un stimul sonor cu altul dureros, stimularea sonoră ulterioară va determina reacţii mai intense decât cele iniţiale.

Învăţarea asociativă. La rândul său, învăţarea asociativă se poate realiza fie prin condiţionare reflexă clasică, fie prin condiţionare operantă sau instrumentală. Bazele învăţării asociative au fost puse cu ajutorul reflexelor condiţionate descrise de Pavlov. Acestea sunt grefate pe fondul reflexelor înnăscute, necondiţionate.

Reflexele condiţionate se formează prin asocierea unui excitant necondiţionat cu unul la început indiferent. Excitantul indiferent devine condiţionat prin repetarea asocierii. Termenul de indiferent se referă la reacţia necondiţionată şi nu la valoarea sa absolută. Asocierea unui excitant necondiţionat cu un stimul indiferent sau condiţionat determină stabilirea de conexiuni interneuronale noi după un număr variabil de stimulări cuplate, urmate de apariţia reacţiei reflexe la aplicarea numai a excitantului condiţionat. Exemplul clasic este reflexul condiţionat salivar demonstrat de Pavlov la câini cu fistulă salivară. Stimulii condiţionaţi auditivi sau vizuali indiferenţi, asociaţi cu excitantul absolut (hrana), provoacă salivaţia reflex condiţionată după un număr de asocieri, ca urmare a conexiunilor temporare funcţionale create între centrul salivar subcortical şi aria corticală stimulată concomitent de către excitantul condiţionat (fig. 585).

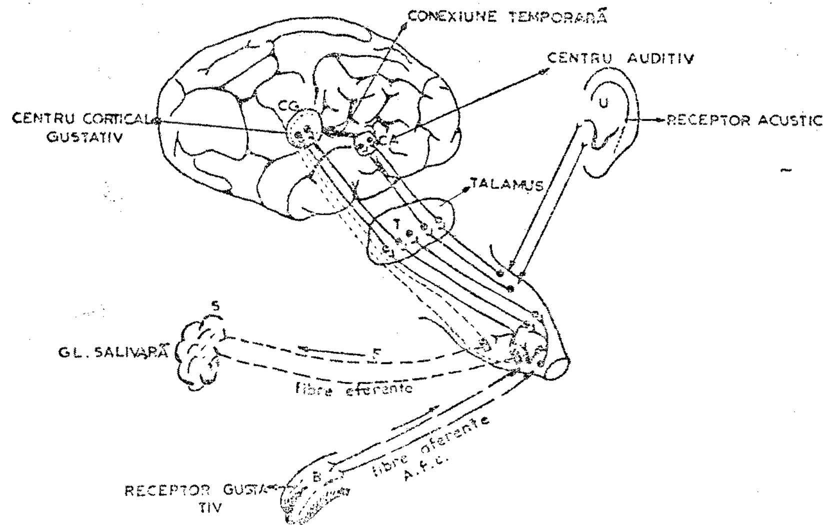


Fig. 585. Schema simplificată a mecanismului de elaborare a reflexului condiţionat salivar.

Prin procese neuro-fiziologice similare de condiţionare şi transfer al semnificaţiei semnalelor se realizează comportamentul responsiv şi învăţarea la om. Reflexele condiţionate se formează în decursul existenţei, însumând experienţa individuală şi cunoştinţele acumulate. Determinând reacţii comportamentale adecvate la situaţii care se repetă, ele îmbunătăţesc continuu funcţia de adaptare a organismului la condiţiile variabile ale mediului extern sau intern. Pentru ca învăţarea prin condiţionare să se realizeze în condiţii optime, este necesar ca între stimulul necondiţionat (absolut) şi cel indiferent (condiţionat) să existe anumite raporturi de timp. Astfel, stimulul condiţionat trebuie să preceadă cu puţin pe cel absolut, iar intensitatea lui să fie adecvată. Un şoc electric puternic, de exemplu, nu va putea deveni excitant condiţionat salivar, întrucât provoacă reacţii inverse, de inhibare a salivaţiei. Odată realizat, reflexul condiţionat trebuie întărit din timp în timp cu excitantul necondiţionat (absolut), pentru a se evita fenomenul de stingere a reflexului respectiv.

Din punct de vedere anatomo-fiziologic, condiţionarea clasică include cel puţin trei categorii de neuroni:

a) neuroni aparţinând căii aferente senzoriale necondiţionate;

b) neuroni aferenţi stimulaţi de excitantul condiţionat;

c) neuroni aferenţi care iniţiază şi realizează răspunsul reflex.

La aceştia se adaugă neuronii căii aferente nespecifice din formaţiunea reticulată, precum şi neuronii de asociaţie care realizează conexiunile temporare caracteristice condiţionării reflexe. La baza legăturii funcţionale nou-create stau modificări neuro-chimice şi plastice ale sinapselor interneuronale de tipul celor din memoria de lungă durată (creşterea şi înmulţirea prelungirilor dendritice şi axonale, umflarea butonilor terminali, îngustarea fantei sinaptice). Problema elaborării reflexelor condiţionate este, desigur, mult mai complexă, un rol important revenind circuitelor reverberante cortico-subcorticale, la care participă formaţiunea reticulată mezencefalică, structurile limbice şi nucleii talamici, alături de scoarţa cerebrală, ca principal loc de integrare şi elaborare a reacţiei reflexe condiţionate.

Studiul modificării EEG şi al potenţialelor evocate din timpul condiţionării a evidenţiat fenomenul de activare difuză electroencefalografică şi răspunsuri evocate în diferite arii corticale. Condiţionarea electrocorticală, evidenţiată de blocarea undelor alfa (reflex condiţionat de alfa-blocare), este împiedicat prin lezarea nucleilor talamici cu proiecţie difuză, sugerând sediul talamic al condiţionării reflexe. Unii autori (Gastaut) atribuie formaţiunii reticulate rolul de a forma conexiuni temporare prin condiţionare, întrucât atât stimulii necondiţionaţi, cât şi cei indiferenţi ajung la scoarţa cerebrală şi pe calea nespecifică a formaţiunii reticulate. Distrugerea sau blocarea acesteia suprimă reacţiile reflex-condiţionate.

Spre deosebire de excitantul absolut, care este specific, stimul condiţionat poate deveni orice agent capabil să excite structurile cortico-

subcorticale, prin intermediul unui receptor oarecare. Acesta poate fi de natură senzitivo-senzorială sau abstractă, cum este cazul timpului înregistrat datorită fenomenelor ciclice din organism. Dacă se alimentează în mod repetat un câine și i se suprimă la un moment dat alimentarea, acesta va prezenta reacție reflexă la timpul corespunzător, datorită formării de legături condiționate la timp. În general, reflexul condiționat nu este o copie fidelă a celui necondiționat, iar stimulul condiționat nu se poate substitui complet celui necondiționat în declanșarea reflexului.

Din punctul de vedere al teoriei informației, se admite că, în timp ce excitantul necondiționat duce de la început cantitatea mare de informații la centrii reflecși superiori, stimulul condiționat inițial nu oferă încă o informație și numai prin asociere repetată cu cel necondiționat capătă valoare informațională, ca urmare a transferului de informații de la excitantul necondiționat.

Răspunsul obținut este rezultatul interacțiunii mesajului transmis spre cortex, prin sistemele senzitivo-senzoriale specifice, cu experiența anterioară, în vederea stabilirii semnificației celei prezente și elaborării mesajului eferent. În timp ce reflexul necondiționat funcționează ca un servomecanism cu structură constantă, reflexul condiționat are la bază conexiunea temporară creată de asocierea repetată a doi sau mai mulți excitanți ajunși la centrul reflex pe căi diferite. Prin repetare cuplată, stimulul indiferent devine semnificativ și determinant al răspunsului condiționat.

Învățarea prin *condiționare clasică,* astfel realizată, se desfășoară în trei etape. Prima etapă, preliminară, privește modificarea atenției produse de apariția excitantului neutru sau indiferent. În cea de-a doua etapă are loc transformarea acestuia în stimul semnificativ (condiționat), la nivelul structurilor nervoase declanșatoare ale reflexului necondiționat, ca urmare a asocierii și receptării excitantului absolut cu cel indiferent. Etapa a treia constă în procesul de învățare propriu-zisă a răspunsului neuro-efector la acțiunea excitantului condiționat, fără participarea stimulului absolut.

Spre deosebire de condiționarea de tip clasic, generatoare de răspunsuri reflexe involuntare, condiționarea instrumentală se realizează voluntar sau accidental.

Condiționarea instrumentală stă la baza comportamentului operant descris de Skinner (1935). Caracteristica acestui tip de învățare este apariția răspunsului declanșat de subiectul însuși, fără componentă reflexă necondiționată determinată de stimulii externi. Deși reacțiile pot fi influențate de situații sau factori ai mediului ambiant, ele sunt întărite de diferite modalități de recompensă care le urmează. Întărirea poate fi pozitivă (plăcere, hrană, încuviințare, bani etc.) sau negativă (durere, pedeapsă, ofensă sau jignire).

Evenimentele care produc întărire sunt primare, secundare și generalizate. Întăririle primare satisfac nevoi biologice, cum sunt hrana sau îndepărtarea de durere. Întăririle secundare au la bază o întărire primară care, prin condiționare, a căpătat valoare de întărire proprie.

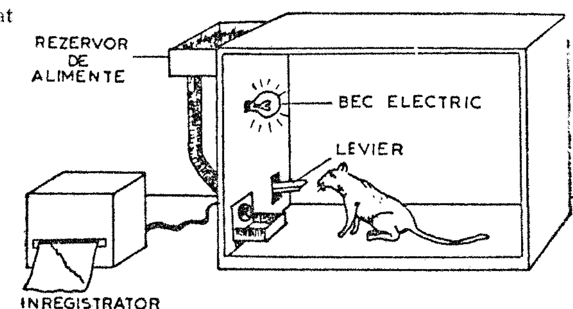


Fig. 586. Reflex condiționat instrumental.

Ca exemplu poate fi dat sunetul unui clopoțel ce anunță masa unei persoane informate. La rândul lor, întăririle generalizate au la bază evenimente asociate în trecut cu mai multe tipuri de întăriri primare sau secundare, cum ar fi banii, un gest de aprobare sau încuviințare etc. Orice răspuns urmat de o astfel de întărire va fi în mod repetat memorat și învățat. Reîntărirea produsă de orice eveniment pozitiv sau negativ va contribui la consolidarea memorării și învățării.

Condiționarea instrumentală sau operantă a fost demonstrată experimental de către Skinner (1935) la șobolani. Folosind o cușcă prevăzută cu un mic levier și un distribuitor de hrană declanșat prin intermediul levierului respectiv, acesta a observat că apăsarea, din întâmplare, pe levier, urmată de eliberarea hranei constituie pentru șobolan recompensa actului motor ce va fi repetat ori de câte ori îi va fi foame. Actul motor de apăsare pe levier produs de foame devine reflex condiționat operant, pentru că el efectuează operația care procură recompensa.

Fenomene similare au loc în cazul unei pisici flămânde, plasată într-o cușcă prin care se vede hrana situată în afară (fig. 586). Dacă în interiorul cuștii există un levier pentru deschiderea ușii, pisica agitată va acționa pe dispozitivul respectiv, în cursul activității sale de explorare, în vederea obținerii hranei. Deschiderea ușii constituie pentru animal un fapt atât de important din punct de vedere biologic, încât va fi memorizat și reprodus ulterior cu mai mare precizie și ușurință. Întărirea prin recompensă devine astfel condiție obligatorie a formării și evoluției reflexelor condiționate operante. Ea asigură, printre altele, dresajul la scara animală. Având la bază fenomene motivaționale volitive, învățarea cu ajutorul acestei forme de condiționare presupune participarea obligatorie a scoarței cerebrale.

Răspunsurile condiționării operante pot fi stinse, ca și cele ale condiționării clasice, dacă nu sunt întărite. Stingerea este un proces gradat, produs de lipsa întăririi anterioare. Pedeapsa, deși constituie un instrument util de învățare, nu trebuie opusă în mod necesar întăririi, întrucât poate determina efecte inverse asupra comportamentului. În mediul complex de viață, numeroși stimuli indiferenți devin, prin asociere cu alte

forme de activitate ale organismului, excitanți condiționați producători de stereotipuri dinamice sau de noi reacții condiționate. Din punct de vedere EEG, nu sunt diferențe semnificative între condiționarea pavlovistă (clasică) și cea operantă. Stabilind legături noi între stimulii repetați, din mediul extern sau intern, și diversele acte înnăscute, reflexele condiționate dețin un rol important atât în reglarea funcțiilor vegetative, cât și în realizarea diferitelor forme de activitate comportamentală și neuro-psihică dobândite prin învățare. Substituirea stimulului condiționat cu cuvinte care semnifică excitantul respectiv stă la baza condiționării verbale.

Capacitatea de învățare depinde nu numai de condiționare, ci și de nivelul de inteligență, ca facultate cognitivă înnăscută.

20.18.4. INTELIGENȚA

Inteligența poate fi definită drept capacitatea intelectuală înnăscută de înțelegere, rezolvare și adaptare la noile probleme și condiții de viață. În afara factorului ereditar dominant, inteligența implică și un factor ambiental, socio-cultural. Plecându-se de la această dublă participare, s-au descris două forme de inteligență. Prima, denumită și inteligență A, privește eficiența cerebrală înnăscută în determinarea vitezei și nivelului dezvoltării intelectuale a copilului într-un mediu ambiant optim. Cea de-a doua formă este inteligența de tip B, formată pe bază de învățare și modulare a zestrei ereditare sub influența mediului înconjurător. Nivelul inteligenței poate fi apreciat cu ajutorul testelor de inteligență (IQ), în funcție de gradul de maturare a sistemului nervos, de capacitatea de învățare și rezolvare a situațiilor sau problemelor formulate în acest scop. Dezvoltarea inteligenței este completă la vârsta maturizării nervoase, trecând prin stadiile de inteligență senzorio-motorie până la 2 ani, de gândire preconceptuală între 2 și 4 ani, gândire intuitivă între 4 și 7 ani, de operații concrete (concepte, clase, relații etc.) între 7 și 11 ani și de operații formale abstracte, specifice adolescentului și adultului. Ca și învățarea, inteligența, privită prin prisma teoriei holiste actuale, presupune integritate structurală, chimică și funcțională a emisferelor cerebrale. Performanțele sale sunt afectate de fenomenele patologice de degenerare neuronală. Stabilirea nivelului de inteligență prezintă o deosebită importanță socială.

20.18.5. GÂNDIREA

Gândirea, ca produs specific al creierului uman, reprezintă forma cea mai înaltă a cunoașterii, care oferă posibilitatea reflectării realității și proiectării acțiunilor viitoare. Depășind senzorialul și situându-se pe treapta superioară a activității logice, gândirea realizează pe baza informațiilor acumulate reflectarea lumii materiale sub formă de idei, în vederea rezolvării permanente a problemelor ridicate de viață și adaptării la solicitările mediului ambiant. Ea operează cu noțiuni, care reflectă însușirile esențiale ale unui obiect sau fenomen din mediul înconjurător, extrase prin abstractizare. La rândul lor, noțiunile sunt grupate în diferite asocieri logice pe baza asemănării, contrastului, cauzalității, interdependenței etc., desemnând legăturile existente între obiecte și fenomene stabilite prin raționamente inductive și deductive. Bazele neuro-fiziologice, biofizice și neuro-chimice ale gândirii sunt insuficient cunoscute. În afara integrității morfo-funcționale a sistemului nervos central, ele presupun numeroase procese nervoase, cum sunt excitația și inhibiția, iradierea, concentrarea, inducția reciprocă, memorizarea, analiza și sinteza, generalizarea, abstractizarea, formarea legăturilor temporare între primul și cel de-al doilea sistem de semnalizare etc. Corelarea, integrarea și prelucrarea informațiilor fiind trăsături fundamentale ale gândirii, substratul material al acestor procese este reprezentat de activarea circuitelor neuronale implicate în memorare, condiționare și învățare din ariile nespecifice lobilor frontal, parietal și temporal. Activarea este determinată fie de explorarea lumii obiective pe baza senzațiilor, percepțiilor și reprezentărilor formate în cursul activității practice, fie de informațiile anterior stocate.

Prin procese de reverberație de-a lungul lanțurilor asociative neuronale, se realizează analiza, sinteza și compararea noilor informații cu cele anterioare, până la stabilirea congruenței acestora. Astfel, gândirea corelează și integrează fenomene, informații și diferite stări psihoafective prezente cu elementele conștiente sau subconștiente engramate anterior, concretizându-se fie prin acte motorii, fie sub forma unor elaborări ideative sau ideo-motorii (verbale). Ea este influențată atât de mediul fizico-biologic, cât și de cel social, întrucât se bazează nu numai pe experiența proprie, ci și pe cea a societății. Între gândire și limbaj există o veritabilă unitate, deși elemente de gândire sunt posibile și în afara limbajului (gândirea intuitivă, neverbală). Ca exemplu pot fi date cazurile de afazie cu păstrarea capacității de memorizare, învățare și gândire. Fenomene inverse, de dezorganizare profundă a gândirii, sunt posibile în cazurile de leziuni frontale. Deși limbajul nu este un mijloc indispensabil pentru efectuarea unor operații logice, el asigură comunicarea, fixarea și acumularea rezultatelor cunoașterii (gândirea verbală). De aceea, limbajul deține un rol însemnat în dezvoltarea gândirii logice. Limbajul, ca expresie materială a ideilor, este elementul formator al gândirii umane. Între limbajul gândit (interior) și cel exprimat verbal (exterior) există o strânsă unitate. Primul poate fi însoțit de articulații verbale subliminare sau de manifestări electrice la nivelul mușchilor fonatori. Înregistrarea curenților de acțiune la nivelul laringelui în timpul efectuării unor operații mintale gândite pune adeseori în evidență descărcări electrice asemănătoare celor din timpul exprimării prin limbaj vorbit (exterior). Limbajul interior, precedând pe cel verbal, reprezintă, de fapt, procesul de gândire redus la elementele indispensabile gândirii verbale. Substratul neuro-fiziologic al relațiilor existente între gândire și limbaj este numai parțial comun, întrucât gândirea are sediu predominant în lobul frontal, foarte dezvoltat la om, în timp ce componenta

centrală a limbajului se întinde de la baza circumvoluţiunii frontale ascendente (aria Broca) până la partea postero-superioară a lobului temporal din emisferul dominant. La acest nivel confluează căile neuronale asociative de la nivelul lobilor frontal, parietal, temporal şi occipital, formând aria interpretativă generală sau aria gnozică, descrisă de Wernicke. Distrugerea ariei Wernicke din emisferul nedominant este urmată de pierderea funcţiilor intelectuale, începând cu incapacitatea de a citi şi sfârşind cu tulburarea profundă a gândirii logice, până la demenţă. Stimularea electrică a ariei Wernicke alterează, de asemenea, funcţiile gnozică şi interpretativă ale scoarţei cerebrale, determinând halucinaţii auditive sau vizuale. Pe baza acestor dovezi clinico-experimentale, se admite că raţionamentul intelectual şi remanierea lui continuă în funcţie de noile informaţii realizează activitatea integrată a scoarţei cerebrale la nivelul ariei interpretative generale Wernicke din emisferul nedominant. Tulburările proceselor complexe de gândire pot fi de conţinut (obsesii, idei prevalente sau delirante), de ritm (accelerare sau lentoare ideativă), de coerenţă şi de expresie verbală sau grafică. Ele au cauze variate şi sunt consecinţa alterărilor metabolice şi funcţionale extinse, de regulă, şi la alte zone cortico-subcorticale decât cele fronto-parieto-temporale, care asigură funcţiile gnozică şi interpretativă ale creierului.

20.18.6. VORBIREA

Vorbirea constituie principala modalitate de exprimare şi comunicare a diferitelor forme de activitate neuro-psihică umană. Împreună cu exprimarea grafică şi gestică, vorbirea asigură limbajul oral, scris sau gestual, ca manifestări specifice de comunicare interumană. Depăşind limitele sistemelor de comunicare proprii animalelor, creierul uman posedă capacitatea de a transmite prin vorbire diversele semnale codificate, stabilite convenţional sub influenţa factorilor de mediu ambiental, familial şi social.

Vorbirea reprezintă sinteza organică a proceselor fonematice (de percepere a sunetelor legate de vorbire), semantice (de înţelegere a semnificaţiei cuvintelor), propoziţionale (de stabilire a raporturilor corecte între cuvinte) şi conceptuale (simbolice) a cuvintelor folosite. Ea evoluează de la simpla emitere de sunete cu modulaţii reduse şi uniforme, ca rezultat al existenţei unui reflex motor înnăscut, până la stadiul de vorbire articulată, coerentă, cu particularităţi individuale şi caracteristici locale, perfectibile în tot cursul vieţii.

Funcţiile limbajului, în general, şi ale vorbirii, în particular, sunt: comunicativă, cognitivă, emoţional-expresivă şi imperativ-persuasivă (ordine, invitaţie, rugăminte, sfat etc.).

Vorbirea începe spre sfârşitul primului an de viaţă prin imitarea cuvintelor auzite, ceea ce presupune integritatea sistemului auditiv. Dacă pronunţia nu este fidelă, prin comparare auditivă şi corectări repetate de articulare se ajunge la pronunţarea corectă a cuvintelor. Însuşirea vocabularului se realizează prin condiţionare reflexă, cuvântul pronunţat fiind asociat în mod repetat cu vederea obiectului sau persoanei pe care o reprezintă. Ulterior, copilul reuşeşte să arate obiectul sau persoanele al căror nume se pronunţă, recunoscându-le ca urmare a asocierilor audio-vizuale. În felul acesta, se constituie limbajul vorbit, care se îmbogăţeşte progresiv prin învăţare. Substituindu-se primului sistem de semnalizare, cuvintele devin, după expresia lui Pavlov, „semnale ale semnalelor", iar vorbirea reprezintă cel de-al doilea sistem de semnalizare.

În elaborarea limbajului vorbit este indispensabilă participarea aparatului auditiv. În acest sens pledează faptul că surdul din naştere rămâne mut şi că surditatea survenită sub 5 ani determină pierderea limbajului articulat. La rândul său, limbajul scris începe să se dezvolte la vârsta de 5—6 ani, elaborarea sa realizându-se prin mecanisme reflex condiţionate analoge celor ale limbajului oral. Scrisul are la bază însuşirea imaginilor vizuale ale literelor, cifrelor şi cuvintelor prin învăţare, dublată de stabilirea relaţiilor dintre cuvintele auzite şi cele scrise. Atât limbajul vorbit, cât şi cel scris comunică mesaje care se referă la modul de reflectare a realităţii obiective în sistemul nervos central, sub forma unor simboluri exprimate verbal sau grafic.

Bazele neuro-fiziologice ale vorbirii sunt incomplet elucidate. Aferenţele senzitivo-senzoriale auditive, vizuale, tactile, kinestezice etc., ajunse sub forma impulsului nervos modulat în amplitudine şi frecvenţă la nivelul zonelor corticale de proiecţie specifică, sunt integrate, analizate şi decodate, dând naştere percepţiilor primare respective. De la nivelul zonelor corticale specifice, informaţiile decodate sunt dirijate prin intermediul ariilor interpretative din jur la zonele de alegere, formare şi exprimare a cuvintelor din emisferul dominant, în vederea încodării şi elaborării comenzilor neuro-efectoare motorii spre organele fonatorii emiţătoare de sunete articulate. Aceste zone sunt reprezentate de aria vorbirii Broca, situată la baza circumvoluţiei frontale ascendente (aria 44 — Brodman) şi de aria interpretativă generală, sau gnozică, descrisă de Wernicke la nivelul zonei postero-superioare a lobului temporal. De fapt, întreaga suprafaţă corticală fronto-temporo-parieto-occipitală dintre centrul vorbirii (Broca) şi aria interpretativă Wernicke constituie dispozitivul nervos al limbajului vorbit (fig. 587).

Numeroase observaţii clinice confirmate de cercetări clinico-experimentale au demonstrat lateralizarea vorbirii. În timp ce leziunile emisferului stâng produc afazie, cele ale emisferului drept nu determină decât excepţional tulburări afazice. Pe această bază s-a conchis că emisferul stâng este dominant la persoanele dreptace şi invers la cele stângace. La aproximativ 90—95% din persoanele sănătoase, emisferul stâng este dominant. La acestea, aria interpretativă Wernicke din partea stângă este cu peste 50% mai mare decât cea a emisferului drept.

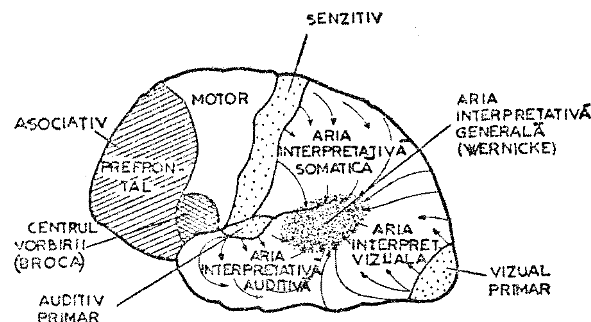


Fig. 587. Dispozitivul nervos central al limbajului vorbit.

Localizarea nefiind riguroasă în multe cazuri și, mai ales, la ambidextri, atât leziunile emisferului stâng, cât și ale celui drept produc afazie. La rândul său, afazia este predominant motorie, sau de exprimare, în cazul lezării ariei Broca, din cauza relațiilor sale de imediată vecinătate cu cortexul motor, care controlează mușchii feței, limbii, palatului și laringelui. Pacientul înțelege în acest caz cuvintele auzite sau scrise, dar este incapabil să le pronunțe, chiar dacă nu prezintă paralizia mușchilor respectivi. În majoritatea cazurilor, afazia motorie se însoțește de hemiplegie dreaptă, datorită extinderii leziunilor corticale. Când acestea privesc aria interpretativă Wernicke, afazia este de tip senzorial. Bolnavul aude ce i se spune, dar nu înțelege sensul cuvintelor, prezentând surditate verbală. Totodată, nu înțelege semnificația cuvintelor scrise, tulburare denumită cecitate verbală, sau alexie. Fenomenele afazice se însoțesc, în astfel de cazuri, de scăderea capacității intelectuale. Polimorfismul tulburărilor afazice depinde de extinderea leziunilor nervoase create de vicierea irigației asigurate de artera silviană. Componenta corticală a limbajului vorbit acționează prin intermediul căilor nervoase motorii asupra musculaturii organelor fonatorii, de producere și articulare a sunetelor. Acestea aparțin aparatului respirator, pe de o parte, și segmentului superior al tubului digestiv, pe de altă parte. Vorbirea la nivelul periferic se realizează în timpul expirului, cu participarea a trei principale sisteme:

— sistemul energetic (respirator), care asigură producerea sunetelor la nivelul aparatului generator, reprezentat de mușchii expiratori;

— sistemul generator de sunete, cu o componentă tonală (laringe și corzi vocale) și alte generatoare de zgomote (buze, limbă, dinți, palat dur și văl moale);

— sistemul rezonator, reprezentat de cavitățile modulatoare (gură, faringe-laringe) și nemodulatoare (cavitate nazală și nazo-faringe).

Producerea sunetelor la nivelul laringelui ca organ al fonației este prezentată la subcapitolul consacrat fenomenelor accesorii ale respirației

20.18.7. AFECTIVITATEA

Afectivitatea cuprinde totalitatea trăirilor afectiv-emoționale care reflectă atitudinea și relațiile subiective față de realitatea obiectivă. Având caracter pregnant subiectiv, afectivitatea se manifestă sub forme variate de dispoziții, emoții, sentimente, afecte și pasiuni.

Dispozițiile sunt trăiri afective latente, legate de starea funcțională a organismului, reflectând gradul de adaptare la factorii de ambianță. Emoțiile sunt reacții afective puternice, de scurtă durată, create de situații neprevăzute ale organismului. Ele se manifestă sub diferite stări afective, negative și pozitive, de la anxietate și furie, până la plăcere și fericire.

Sentimentele sunt manifestări afective specifice omului, ce reflectă relațiile complexe interumane și cu mediul înconjurător, în general.

Afectele sunt trăiri emoționale intense, bruște și de scurtă durată, însoțite de modificări gestuale (somatice) și neuro-vegetative.

În sfârșit, pasiunile sunt stări afective intense și stabile, cu impuls puternic volițional spre activitate.

Toate formele de comportament afectiv-emoțional au un puternic suport motivațional, care direcționează diversele forme de activitate ale individului spre satisfacerea dorințelor biologice sau spirituale ale acestuia. Ele se răsfrâng nu numai asupra activității psihice, ci și asupra organelor interne, prin intermediul sistemului nervos vegetativ și al verigii neuro-endocrine. Datorită interdependenței dintre trăirile afectiv-emoționale și cele somatice, emoțiile dețin un loc important în patogenia bolilor psiho-somatice.

Dereglările somatice de cauză psiho-emoțională se realizează pe trei căi principale: neuro-motorie somatică, neuro-vegetativă și hormonală, cu participarea complexului hipotalamo-hipofizar și a glandelor subordonate acestuia. Ca urmare a stării de hiperactivitate somato-vegetativă și neuro-endocrină, apar fenomene de hiperexcitabilitate musculară, anxietate, insomnii, urmate de oboseală, palpitații, constipație, spasme dureroase ale musculaturii tubului digestiv, hipertiroidie, dismenoree.

Formațiunile nervoase implicate în afectivitate alcătuiesc ansamblul cortico-subcortical denumit *sistem limbic* sau *„creier emoțional"*. Acesta este format din numeroase structuri nervoase: paleocorticale (hipocampul, cornul Ammon, lobul piriform, bulbul olfactiv, girusul dințat, girusul cingulat), subcorticale (amigdala, aria septală, nucleii anteriori talamici, nucleii hipotalamici, nucleii reticulari mezencefalici) și neocorticale, aparținând cortexului asociativ prefrontal. Dispuse sub forma a două inele în jurul formațiunilor diencefalo-mezencefalice, structurile paleocorticale asigură legătura dintre neocortex și partea inferioară a sistemului limbic, în centrul căruia se găsesc nucleii hipotalamici.

Bucla închisă, formată de conexiunile neuronale dintre hipocamp, fornix, corpii mamilari hipotalamici, nucleii talamici anteriori, cortexul cingulat și înapoi la hipocamp, constituie circuitul sau bucla Papez. Prin intermediul acesteia se realizează componenta psiho-emoțională a diverselor forme de comportament. Fenomenul de postdescărcare prelungită de

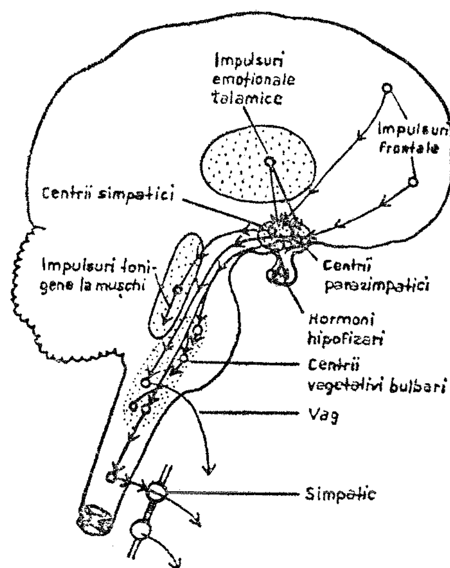


Fig. 588. Influențe cortico-subcorticale asupra descărcărilor simpatice periferice.

la acest nivel explică durata mai mare a răspunsului emoțional decât a stimulului care l-a declanșat.

Sistemul limbic și, în special, nucleul amigdalian reglează comportamentul afectiv al individului. Leziunile bilaterale ale zonei amigdalo-hipocampice sunt urmate de amnezie și agnozie vizuală, însoțite de hipersexualitate. Excitarea electrică determină creșterea debitului verbal și percepții senzoriale plăcute. Stimularea nucleului amigdalian provoacă, din contră, o senzație de frică, urmată de furie. La animale, excitarea amigdalei hipocampului, talamusului și tegumentului mezencefalic produce frică, iar cea a septului și regiunii preoptice provoacă plăcere. Complexul neural hipotalamic exercită o puternică funcție moderatoare asupra comportamentului afectiv. Distrugerea sa determină hiperactivitate și hiperemotivitate în cazul suprimării nucleilor hipotalamici anteriori. Efecte similare apar în cazul stimulării hipotalamusului postero-lateral, însoțite de tahicardie, creșterea presiunii sanguine și reacții motorii de furie și agresivitate (luptă). La producerea acestora participă sistemul nervos simpatic, prin intermediul căruia se realizează modificările organice din emoții (fig. 588). În timp ce stimularea hipotalamusului anteromedian provoacă liniștirea animalului, cea a nucleilor periventriculari determină reacții de teamă și pedeapsă. Un rol important revine hipotalamusului și în producerea senzației de plăcere, respectiv de recompensă. Excitarea repetată a unui nucleu din hipotalamusul ventro-median, prin intermediul electrozilor cronici generatori de senzații plăcute, determină animalul de experiență să se autostimuleze prin închiderea circui-

tului electric, cu ajutorul unui levier pe care apasă cu frecvență crescândă de până la 10 000 pe oră (Olds, 1961).

La rândul său, cortexul frontal determină modificări în comportamentul emoțional, îmbogățind și amplificând reacțiile emotive necondiționate cu altele condiționate sau evocând emoții pe baza unor amintiri și situații trăite în trecut. În general, scoarța cerebrală exercită, ca și rinencefalul, o acțiune inhibitoare asupra formațiunilor nervoase diencefalice. La animalele decorticate, reacțiile emotive sunt mai brutale, căpătând un caracter violent (pseudofurie). În timpul stărilor de încordare emoțională se produc fenomene electrice de activare corticală, reprezentate de dispariția undelor alfa pe EEG. Cortexul, la rândul său, poate controla, modula și adapta până la un punct comportamentul afectiv în condițiile impuse de mediul extern sau intern.

Exprimarea stărilor emoționale se realizează pe căi multiple, voluntare și involuntare, începând cu expresia feței și a vocii și sfârșind cu modificările unor funcții vegetative (ritmul cardiac, temperatura cutanată, colorația tegumentelor etc.) și endocrine (hipersecreția de catecolamine, ACTH, corticoizi etc.).

20.19. ACTIVITATEA BIOELECTRICĂ A SCOARȚEI CEREBRALE

Neuronii corticali, la fel ca orice celulă nervoasă, prezintă o serie de proprietăți bioelectrice, ca rezultat al distribuției particulare a sarcinilor ionice de o parte și de alta a membranei, atât în repaus, cât și în cursul activării sale.

Țesutul cerebral uman conține aproximativ 3×10^9 neuroni, la care se adaugă un număr de peste 10 ori mai mare de celule gliale. Din combinarea activității acestor elemente rezultă variațiile (continue și ritmice) de potențial electric, care au loc la nivelul creierului uman în tot cursul vieții, atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului.

Modificări tranzitorii deosebite ale activității bioelectrice pot fi obținute în regiuni restrânse ale țesutului cerebral prin stimularea diverselor sisteme senzoriale, obținându-se astfel potențiale evocate caracteristice. Detalii deosebite pot fi obținute prin utilizarea unor microelectrozi, care pot fi inserați în imediata vecinătate sau chiar în interiorul unui neuron, prin intermediul căruia se pot urmări variațiile activității bioelectrice unitare în diferite condiții experimentale.

Înregistrarea extracelulară a potențialului unitar dă indicații numai asupra variațiilor excitatoare ale potențialului de membrană, iar urmărirea intracelulară aduce informații și în legătură cu influențele inhibitoare și cu modificările produse de excitanți cu intensitate subliminară.

20.19.1. TRASEUL EEG NORMAL

Înregistrarea activității bioelectrice deviate la suprafața creierului sau la suprafața craniului arată o activitate electrică continuă. Traseul și in-

tensitatea acestei activități bioelectrice sunt determinate în mare măsură de nivelul general de excitare a creierului, ca urmare a activității sistemului reticulat activator. Ondulațiile de potențial bioelectric înregistrate sunt numite undele creierului, iar traseul poartă numele de electroencefalogramă. Existența variațiilor de potențial cerebrale, semnalată cu peste 100 de ani în urmă, a fost utilizată pentru prima dată în clinica umană de Hans Berger (1929) ca indicator de sănătate sau boală.

Amplitudinea undelor creierului înregistrate la suprafața scalpului nu depășește 300 de microvolți, iar frecvența se întinde de la o undă la câteva secunde, până la unde cu frecvență de peste 50 c/s. Caracteristicile undelor depind, în mare măsură, de gradul de activitate a cortexului cerebral, ele schimbându-se foarte mult între starea de veghe și somn.

În cea mai mare parte a timpului, undele creierului au aspect neregulat, neexistând o schemă general decelabilă în EEG. Uneori însă, apar aspecte distincte caracteristice, așa cum se întâmplă în cazul epilepsiei și chiar la subiecți normali, care pot fi clasificate în unde alfa (b), beta (a), teta (c), delta (e) (fig. 589).

Undele alfa sunt unde ritmice, care au o frecvență de 8—13 c/s, amplitudine între 30—100 de microvolți și se întâlnesc pe traseele EEG aproape ale tuturor subiecților normali în stare de veghe și repaus. Acest tip de unde se înregistrează mai ales în regiunea occipitală, dar și în

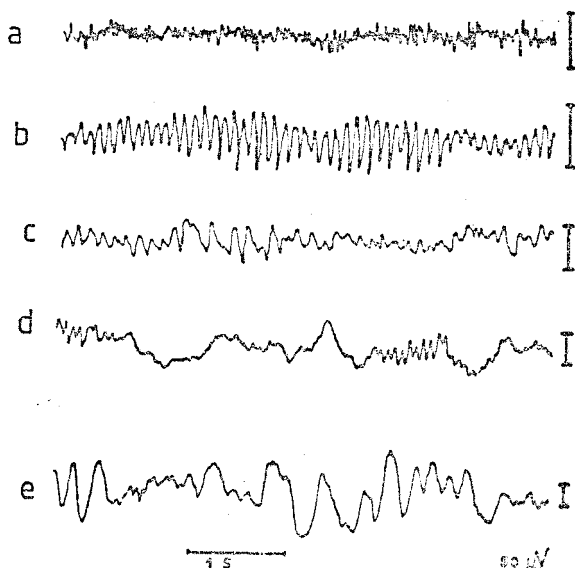


Fig. 589. Tipuri diferite de unde EEG. *a:* atenție. *b:* repaus. *c:* somnolență. *d:* somn instalat. *e:* somn profund.

zonele parietale și frontale ale craniului. Ele dispar de pe traseul subiecților în stare de somn sau când atenția este îndreptată spre un aspect specific de activitate mentală. În aceste circumstanțe, undele alfa sunt înlocuite cu unde asincrone, de amplitudine mai redusă, dar cu frecvență ridicată. Se presupune că undele alfa reprezintă manifestarea activității spontane a sistemului talamo-cortical difuz, care realizează periodicitatea lor și activarea sincronă a milioane de neuroni corticali în timpul fiecărei unde. Ritmul alfa apare numai în condițiile în care scoarța cerebrală este conectată cu talamusul. De altfel, stimularea nucleilor talamici cu proiecție difuză determină apariția, în sistemul talamo-cortical difuz, a unor unde cu frecvență de 8—13 c/s identice undelor alfa electroencefalografice.

Undele beta sunt generate cu o frecvență de 14—25 c/s, dar uneori pot să atingă frecvențe de 50 c/s, sau chiar superioare, și cu amplitudine mică, de 5—50 microvolți. Se înregistrează în regiunile parietale și frontale ale scalpului și sunt subdivizate în unde beta I și II. Undele beta I au o frecvență aproape dublă față de ritmul alfa și sunt afectate în aceeași manieră de activitatea mentală ca și undele alfa. Dimpotrivă, undele beta II apar ca urmare a unei intense solicitări a SNC sau în timpul perioadelor de tensiune. Deci, în timp ce undele de tip beta I sunt inhibate de activitatea cerebrală, cele de tip beta II sunt rezultatul acesteia.

Undele teta au frecvența de 4—7 c/s, se înregistrează în regiunile parietale și temporale la copil, dar pot fi observate și la adulți în stare de stres sau în condițiile unei decepții, ori ale unei stări de frustrare. Astfel de unde se înregistrează la subiecți prezentând numeroase tulburări cerebrale.

Undele delta reprezintă orice deflexiune electroencefalografică cu o frecvență sub 3 c/s și, mai ales, unde a căror frecvență este de un ciclu la 2—3 secunde. Astfel de unde se întâlnesc în timpul primei copilării în stările de somn profund sau în tulburări organice grave. Experimental, undele delta se înregistrează la animale al căror cortex este separat prin secțiune de talamus, deci la care se blochează sistemul reticulat ascendent. Faptul că astfel de unde apar în cursul somnului profund lasă loc interpretării că ele sunt rezultatul eliberării cortexului de influențele activatoare ale sistemului reticulat ascendent cu proiecție difuză. Deci, undele delta indică posibilitatea existenței unui mecanism de sincronizare a activității neuronilor corticali din însăși structurile scoarței cerebrale.

20.19.2. UTILIZAREA ELECTROENCEFALOGRAMEI ÎN CLINICA UMANĂ

Cea mai largă utilizare clinică a electroencefalogramei o constituie diagnosticul diferitelor tipuri de epilepsie; înregistrările EEG permit și localizarea tumorilor cerebrale sau a altor leziuni ale creierului și con-

tribuie, de asemenea, la precizarea diagnosticului în anumite afecțiuni psihice.

Modificările patologice care apar pe traseul electroencefalografic pot fi interpretate ca urmare a variațiilor de frecvență, amplitudine, morfologie și pot îmbrăca o evoluție paroxistică sau neparoxistică.

La rândul lor, anomaliile neparoxistice pot interesa întregul traseu sau pot fi localizate și se traduc fie printr-un exces al activității rapide, fie al celei lente. De altfel, în timpul stărilor de atenție și emoție crescută se înregistrează în mod normal trasee desincronizate, cu unde rapide și de voltaj scăzut. În condiții patologice, apar trasee în care predomină ritmul rapid, cu unde relativ ample și regulate, cum sunt cele din unele intoxicații cu barbiturice și benzodiazepine.

Trasee cu unde lente se întâlnesc în mod obișnuit la copil și în timpul somnului la adult, iar, în mod patologic, traduc suferințe difuze ale sistemului nervos, de tipul encefalopatiilor și encefalitelor, hipertensiunii intracraniene, stărilor comatoase sau leziunilor mezencefalice cu dezaferentare corticală.

Modificările neparoxistice localizate pot să apară în faza precoce a anoxiilor corticale în primele ore după accidente vasculare cerebrale sau traumatisme cranio-cerebrale.

Activitatea lentă focalizată traduce de fiecare dată un proces lezional și este necesar să se urmărească prin examinări succesive; ea poate avea un caracter regresiv, cum se întâmplă de cele mai multe ori în cazul accidentelor vasculare, sau progresiv, ca în cazul tumorilor cerebrale.

Anomaliile paroxistice sau iritative se traduc prin apariția și dispariția bruscă a unor grafoelemente de amplitudine mare, care se detașează net de activitatea de fond și pot îmbrăca următoarele aspecte morfologice:

a) *vârful* este o deflexiune de scurtă durată (mai mică de 0,10 s) și care poate să apară izolat sau grupat (polivârfuri);

b) *unda ascuțită,* sau vârful lent, are amplitudine mare și durată între 0,10—0,20 s. Sunt descrise două tipuri de unde ascuțite: unele au ambele versante abrupte — „unda ascuțită propriu-zisă", iar altele prezintă numai versanții ascendenți abrupți — „unda lentă, cu panta abruptă";

c) *unda lentă* este un element cu durata mare, de peste 0,15 s, și apare în banda de frecvență beta sau delta;

d) *complexul vârf-undă* cuprinde o secvență alcătuită dintr-un vârf urmat de o undă lentă. Astfel de complexe pot să apară în mod constant, repetându-se cu o frecvență de 3 c/s, așa cum se întâmplă în formele tipice de *„petit mal"*. Uneori, elementele componente ale complexului vârf-undă au o morfologie sau durată diferită de cea tipică și sunt etichetate „complex-undă variant" (fig. 590);

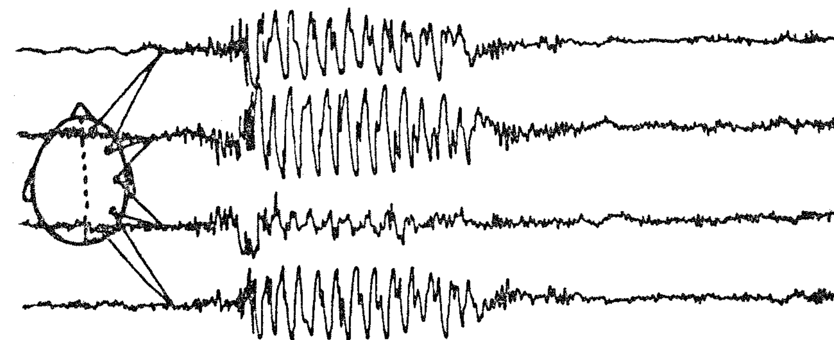


Fig. 590. Complex vârf-unde epileptice.

e) *complexul polivârf-undă* apare în epilepsia mioclonică și este alcătuit din mai multe vârfuri urmate de o undă lentă.

Toate aspectele EEG discutate în cadrul anomaliilor paroxistice traduc pe plan fiziopatologic o sincronizare patologică a unui număr mare de neuroni, care descarcă în același timp, în aceeași fază și același sens electric, realizând o sumare a activităților. Activitatea paroxistică acompaniază criza de epilepsie, dar poate fi evidențiată și în intercrize.

20.19.3. POTENȚIALE EVOCATE LA NIVELUL SCOARȚEI CEREBRALE

Potențialele evocate la nivelul scoarței cerebrale după stimularea unui anumit câmp receptor se pot înregistra prin aplicarea unor electrozi pe suprafața ariei de proiecție corticală sau a scalpului din dreptul zonei respective.

Forma, amplitudinea și valoarea perioadei de latență variază de la o modalitate de activitate la alta și în funcție de poziția electrodului de înregistrare față de generatorul potențialului evocat.

Forma potențialului evocat la nivelul cortexului primar este în majoritatea cazurilor bifazică (pozitiv-negativă), iar amplitudinea maximă nu depășește câtiva milivolți.

Componenta pozitivă a potențialului evocat indică activitatea somei, iar cea negativă răspândirea acesteia la nivelul dendritelor apicale.

Faza pozitivă a potențialului evocat primar ar reprezenta activitatea corticopetă, în timp ce faza negativă ar traduce activitățile intracorticală și corticofugală.

La baza tuturor potențialelor evocate cortical stă o formă de activitate sincronă a neuronilor de formă piramidală, cu prelungiri dendritice lungi și orientate vertical.

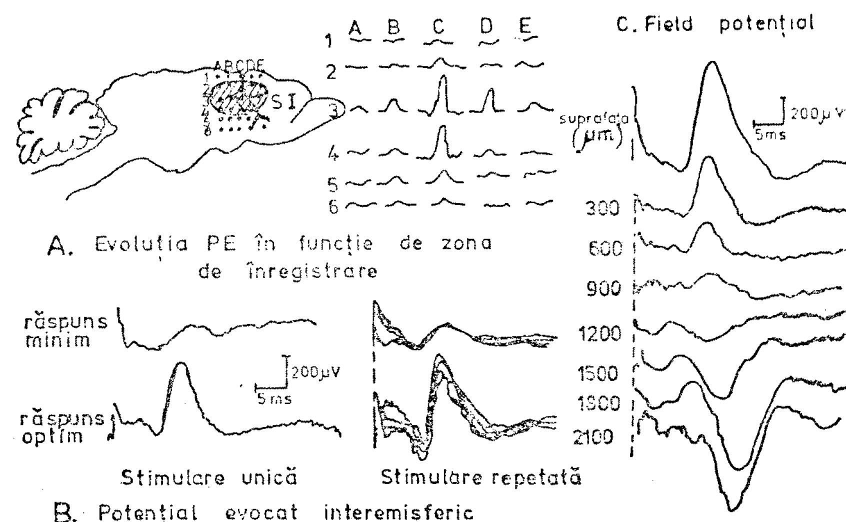


Fig. 591. Potențiale evocate cortical în funcție de zonă, profunzime și tipul de stimulare (unică sau repetată).

Sistemele neuronale corticale excitatoare și inhibitoare constituite din neuroni intercalari și din sistemul dendritic reglează excitabilitatea neuronală, iar dezechilibrarea acestora ar putea duce la apariția unei activități convulsive.

Înregistrarea unităților activate a scos în evidență că descărcări neuronale apar pe parcursul desfășurării ambelor faze ale răspunsului evocat primar, cu un maximum în timpul trecerii fazei pozitive în faza negativă.

Configurația răspunsului evocat primar se modifică profund dacă electrodul de culegere se deplasează dinspre suprafața cortexului spre straturile cele mai profunde, devenind, din pozitiv, negativ, așa cum se înregistrează la suprafața scoarței cerebrale, în timp ce în profunzime devine, din negativ, pozitiv. Nivelul de inversare diferă de la o modalitate la alta de activare, dar el reflectă situarea generatorului în grosimea cortexului.

Stimularea periferică generează un potențial evocat la nivelul scoarței cerebrale, a cărui amplitudine este maximă într-o regiune corticală limitată. Îndepărtarea electrodului de înregistrare din regiunea respectivă se însoțește de modificarea amplitudinii formei și perioadei de latență a potențialului derivat (fig. 591). Bazându-se pe această particularitate s-au realizat diferitele hărți topografice ale suprafeței corpului sau ale diverselor organe receptoare la nivelul cortexului cerebral. Generarea potențialului evocat primar în ariile specifice se însoțește de apariția unui răspuns similar în ariile de asociație.

20.20. LICHIDUL CEFALORAHIDIAN

Cavitatea craniană și medulară are un volum de aproximativ 1 650 ml, din care doar 140—150 ml sunt ocupați de lichidul cefalorahidian (LCR). Acesta se găsește în ventriculii cerebrali, cisterne și spațiul subarahnoidian din jurul creierului și măduvei spinării. Formarea sa are loc la nivelul plexurilor coroide și suprafețelor ependimare ale ventriculilor cerebrali, depinzând de intensitatea proceselor de ultrafiltrare a plasmei și de transport activ al ionilor de sodiu prin celulele epiteliale care căptușesc plexurile coroide la exterior. Trecerea ionilor de sodiu și clor de pe fața externă a plexurilor în LCR este urmată de cea a apei și, în mai mică măsură, de trecerea glucozei. Procese inverse de deplasare a ionilor de potasiu și bicarbonat au loc concomitent spre teritoriul capilar. LCR astfel format prezintă concentrația sodiului și presiunea osmotică egale cu ale plasmei; clorul este cu aproximativ 15% mai crescut decât în plasmă, iar potasiul și glucoza, cu 30—40% mai reduse ca în plasmă.

Din cei 500 ml de LCR formați zilnic, 2/3 sunt absorbite la nivelul cililor arahnoidali.

Aceștia se găsesc sub formă de prelungiri microscopice digitalice, concentrate la nivelul granulațiilor arahnoidiene proeminente în sinusuri. Funcția limfatică de drenaj al plasmei interstițiale este supleată în cazul creierului de spațiile perivasculare, ca puncte de trecere spre teritoriul subarahnoidian și, de aici, în venele cerebrale, prin cilii arahnoidali. Curgerea LCR este de tip turbulent, din ventriculii laterali în ventriculul III, prin gaura Monro, și spre ventriculul IV, prin apeductul Sylvius. De aici, LCR coboară, prin foramenul lateral Luscka și foramenul medial Magendie, spre cisterna magna, de unde difuzează apoi în spațiile subarahnoidiene cerebrale și perimedulare, precum și în canalul ependimar.

Presiunea LCR prezintă în poziție orizontală o valoare medie de 130 mm apă (10 mmHg), cu variații între 70 și 180 mm apă.

Reglarea presiunii LCR este insuficient cunoscută. Ea pare a fi dependentă de intensitatea proceselor de absorbție de la nivelul cililor arahnoidali. Aceștia se comportă ca veritabile valve, ce direcționează întoarcerea LCR în sângele venos, cu o presiune doar de câțiva mmHg, superioară presiunii venoase. Alterarea funcției de resorbție a cililor în unele stări patologice (tumori, infecții etc.) este urmată de creșterea presiunii LCR. Determinarea acesteia se face prin puncție lombară în poziție culcat pe o parte, cu ajutorul manometrului Claude.

Intensitatea schimburilor lichidiene la nivel cerebral depinde de integritatea structurală și funcțională a barierei hemato-encefalice, pe de o parte, și a barierei hemato-lichidiene, pe de altă parte.

Bariera hemato-encefalică este bariera dintre sânge și țesutul nervos propriu-zis. Ea este constituită din microstructuri specializate, care împiedică o parte din substanțele solvite în plasmă să ajungă la neuroni. Excepție fac doar zonele lipsite de barieră hemato-encefalică (aria pos-

trema, eminența mediană, organul subfornical sau organul vascular al laminei terminale), permeabile la hormonii peptidici periferici.

La rândul său, bariera hemato-lichidiană, deși reprezintă doar 1/5 000 din suprafața mare a barierei hemato-encefalice, deține rolul principal în formarea LCR. Plexurile coroide, ca principal constituent al acesteia, prezintă pori la nivelul endoteliului capilar, cu diametrul de 110—120 Å, și vezicule de pinocitoză, de 250 Å. Grație acestora, coeficientul de filtrare a apei la nivelul plexurilor coroide este de 4 ori mai mare decât în restul creierului.

Ependimul care tapetează ventriculii cerebrali, reprezentând structura prin care comunică cele două bariere, asigură legătura între LCR și spațiul interneuronal, estimat la 12% din masa cerebrală.

Funcțiile LCR sunt multiple. În primul rând, LCR îndeplinește un rol mecanic, de protecție a țesutului nervos cerebral contra traumatismelor. În al doilea rând, el este loc de revărsare și transport al unor hormoni de la locul de secreție la locul de acțiune, ca în cazul deplasării hormonilor pineali la hipotalamus. La rândul său, compoziția chimică a LCR influențează profund funcțiile țesutului nervos cerebral. Ca exemplu se poate menționa creșterea cu numai 0,05 unități a pH-ului LCR, urmată de intensificarea de 4 ori a ventilației pulmonare.

Efecte activatoare sau inhibitoare se obțin în cazul administrării intracerebro-ventriculare a unor hormoni.

Importanța fiziologică a barierei hemato-encefalice constă în protejarea țesutului nervos cerebral de substanțele dăunătoare din sânge, începând cu produșii toxici de degradare și sfârșind cu hormonii sau mediatorii chimici circulanți. În unele condiții patologice (tumori hipofizare invazive), bariera se poate deschide, determinând creșterea concentrației serice a hormonilor secretați în exces.

21. ELEMENTE DE FIZIOLOGIE AMBIENTALĂ

> Organismul și mediul formează un tot inseparabil.
>
> *CL. BERNARD*

21.1. HOMEOSTAZIE ȘI ADAPTARE

Generalități. Organismul și mediul în care trăiește acesta constituie binomul fundamental al ecologiei (etimologic: gr. *oikos* = casă și *logos* = știință). Aflată actualmente în plină dezvoltare, ecologia are ca obiect studiul științific al raporturilor ființelor vii cu mediul lor natural, dar și apărarea acestui mediu în condițiile societății moderne, industrializate. Mediul, prin factorii săi de o extremă diversitate, determină reacțiile fiziologice de adaptare ale organismului. Cunoașterea diversității și amplitudinii acestor reacții, a limitelor în care ele fac posibilă menținerea homeostaziei organismului reprezintă o preocupare constantă a fiziologilor. Datele existente în prezent permit diferențierea unei ramuri distincte a fiziologiei, care ar putea fi intitulată *fiziologie ambientală*, sau, pentru a accentua filiația sa din ecologie, drept *ecofiziologie*. În mod obișnuit, cărțile de sinteză din domeniul fiziologiei, asemenea celei de față, nu conțin capitole distincte referitoare la acțiunea factorilor normali ai ambianței asupra organismului, aceste date fiind dispersate în cadrul fiziologiei sistemelor din organism, funcție de acțiunile cele mai caracteristice ale factorilor de mediu respectiv. În realitate, conturarea certă a unei ramuri a fiziologiei referitoare la natura și mecanismele răspunsurilor organismului la multipli factori de mediu ne obligă la redactarea prezentului capitol. Înainte de a examina acești factori este necesară o delimitare în raport cu alte domenii ale medicinei, pentru care studiul factorilor respectivi reprezintă, de asemenea, domenii de preocupare. Dintre disciplinele fundamentale, biofizica are ca obiect și studiul acțiunii unor astfel de factori, utilizând în acest scop concepte și metode adecvate: igiena, cu diversele direcții de evoluție, începând cu igiena generală și continuând cu igiena muncii, sau chiar tendințele moderne de dezvoltare ale epidemiologiei. Se conturează, astfel, o abordare interdisciplinară a complexei interacțiuni mediu-organism. Cât aparține, din acest teritoriu, fiziologiei? Evoluția actuală a cunoașterii a estompat frontierele tradiționale și, încercând să precizăm această delimitare, vom menționa că factorii de mediu trebuie luați în considerare de către fiziolog în măsura în care ei intervin în determinismul funcțiilor normale ale organismului.

O analiză a implicării factorilor ecologici în domeniul fiziologiei este dificilă, deoarece omul nu intră în scena ecologică ca oricare animal, așa cum observa H. Dorst. El introduce cultura sa materială ce modifică mediul până la efectuarea acestuia, diferență esențială în raport cu celelalte viețuitoare. Omul s-a adaptat la condiții de viață din cele mai diverse și s-a răspândit pe tot pământul într-o epocă foarte precoce din istoria sa, fapt inexplicabil dată fiind slaba densitate a populației în perioada respectivă. Ca urmare, el a reușit să reziste la agresiunea unor factori fizici externi, în cadrul unor ecosisteme dintre cele mai variate.

Colonizarea unor medii foarte diverse a avut consecințe profunde în fiziologia umană, datorate factorilor fizici (îndeosebi temperaturi extreme, umiditate, radiații, variații ale presiunii atmosferice) și consecutive regimurilor alimentare impuse de calitatea produselor posibile în mediile respective. În consecință, multe etnii prezintă caractere genetice particulare, care le procură avantaje incontestabile pentru a rezista la unii factori agresivi din mediile în care acestea s-au stabilit. Exemplele sunt numeroase și ne oprim doar la câteva: în cea mai mare parte a etniilor rămase la o civilizație preindustrială, unele constante fiziologice, cum este colesterolemia, se mențin mai favorabile decât la europeni și americani; ca urmare, afecțiunile cardio-vasculare sunt rare sau chiar necunoscute; greutatea corporală nu crește, în general, cu vârsta, indiferent de regimul alimentar. Este cazul pigmeilor africani, care trăiesc în păduri dense și sunt aproape exclusiv vegetarieni. Cu toată starea sanitară submediocră, ei probează o rezistență extraordinară, justificată de constantele fiziologice. Grupurile de agricultori din estul Africii, cu regim, de asemenea, predominant vegetarian, nu cunosc ateroscleroza și infarctul miocardic. Mai curios este faptul că alte grupuri, din aceeași regiune, ca tribul Masai, deși consumă în primul rând carne și lapte, cu o importantă absorbție cotidiană de colesterol, nu suferă de boli cardiovasculare. Membrii acestui trib prezintă o adaptare surprinzătoare a metabolismului colesterolului, în sensul absenței oricărei sinteze endogene. Exemplele pot continua.

În raport cu civilizațiile preindustriale, condițiile de mediu, îndeosebi în Europa și America de Nord, au fost substanțial modificate prin poluarea consecutivă activităților industriale și chiar existenței unor factori poluanți în mediul casnic. Un răspuns fondat pe supoziția că viața modernă conține factori care solicită continuu mecanismele homeostazice, uneori până la depășirea resurselor de adaptare a omului, este dificil, așa cum este simplist să se opună calmul relativ al vieții rurale cu agitația orașelor. Argumentele științifice în cercetarea relației om-mediu se obțin cu dificultate, obligând la o vastă investigație interdisciplinară. Pentru caracterizarea interacțiunii organism-mediu, sunt necesare câteva delimitări terminologice; descriptiv, se disting un mediu general, sau macro-mediu al zonei topografice studiate, și un micro-mediu. Micro-mediul este determinat de caracteristicile locale ale mediului, consecutive particularităților luminii solare, radiațiilor, umidității aerului și solului, curenților de aer, existenței unor concentrații de substanțe favorabile sau defavorabile vieții. Aceste micro-medii posedă microclimatul lor particular în raport cu climatul general (macroclimat) al regiunii. Inițial, termenul de microclimat se referea la factorii de climat aerian, dar în ecologia modernă el a dobândit o semnificație mai completă, înglobând microclimatul termic, hidric, osmotic, salin, al microelementelor etc.

Când se studiază un mediu natural, de obicei se efectuează o distincție didactică între *factorii abiotici* și cei *biotici*. Factorii abiotici sunt reprezentați de lumină, temperatură, umiditatea aerului, compoziția chimică a apei, presiunea atmosferică și hidrostatică, structura fizică și chimică a solului. Factorii biotici sunt determinați de prezența, alături de un organism, a organismelor din aceeași specie sau din specii diferite, care exercită asupra acestuia o concurență, o competiție. Alți factori biotici depind de fiziologia organismului considerat: ritm de creștere, alimentație, reproducere, durată de viață, capacități metabolice diverse, ritmuri endogene de activitate, posibilități de deplasare.

În realitate, factorii abiotici sunt puternic influențați de factorii biotici, respectiv de prezența organismelor. Pentru animale, inclusiv pentru om, aproape toți factorii abiotici ai mediului sunt triați, filtrați, modificați prin vegetație, care constituie pentru faună deopotrivă o sursă de hrană, ca și de oxigen și de adăpost.

Dezvoltarea recentă a psihofiziologiei și etologiei ca știință a comportamentului (se știe că trei cunoscuți etologi au primit în anul 1973 premiul Nobel pentru fiziologie și medicină) permit acordarea unui loc distinct, în cadrul ecofiziologiei, factorilor de mediu de ordin psihic. Omul, cu psihismul său evoluat, reușește să controleze în mare măsură o serie de factori ai mediului înconjurător. Dacă luăm în considerare controlul aproape total exercitat de om asupra biosferei, acceptăm rațiunea pentru care în ecologie se acordă un loc particular factorilor psihici.

Homeostazie și adaptare. Pentru caracterizarea acțiunii globale a factorilor de mediu asupra organismului, se impune delimitarea a două concepte fundamentale: homeostazie și adaptare.

Organismele nu se supun niciodată pasiv la acțiunea factorilor din mediu, chiar ființele cele mai primitive tinzând să reacționeze la aceste forțe prin diferite modalități de adaptare. Caracteristicile acestei adaptări reprezintă individualitatea fiecărui organism și sunt responsabile de conservarea sănătății sau, dimpotrivă, de apariția bolii. Față de variațiile mari ale factorilor de mediu, organismele și-au creat o constantă de structuri și funcții, pentru ca în orice împrejurări să poată rămâne în viață, să se adapteze și să se autoconserve.

Claude Bernard a afirmat primul, cu claritate, că viața și sănătatea depind de capacitatea organismului de a menține constanța mediului intern, într-un mediu ambiant variabil.

Starea de echilibru a mediului intern constituie condiția de bază a existenței, adaptării și evoluției organismelor vii. Acestea sunt sisteme deschise, în perpetuă remaniere și acțiune reciprocă cu mediul înconjurător. Concepute în timp și spațiu și privite prin prisma nivelurilor de or-

ganizare a materiei vii, noțiunile de echilibru și constanță a mediului intern au reprezentat adevăruri fundamentale, care au contribuit substanțial la progresele actuale ale fiziologiei. Ulterior, Walter B. Cannon, preluând și dezvoltând conceptul de constanță a mediului intern, insistă asupra importanței sistemelor de reglare ce permit organismului să reacționeze util la stimulii furnizați de mediu și să se adapteze la condițiile impuse de acesta. El a admis că adaptarea fiziologică consecutivă reacțiilor biologice provoacă în mod inevitabil o serie de modificări interne, care pot îndepărta temporar organismul de starea ideală de constanță a mediului intern, definind astfel noțiunea de *homeostazie*. Cuvântul homeostazie vine de la grecescul „*homoios*" (asemănător) și „*stasis*" (stare) și semnifică păstrarea unei stări asemănătoare cu ea însăși. Homeostazia conferă stabilitate relativă structurilor și funcțiilor vitale, asigurând menținerea în limite constante a unei stări proprii, deși condițiile de mediu sunt variabile. Homeostazia este așadar capacitatea organismului de a-și asigura constantele și funcțiile normale prin reacții neuro-endocrino-metabolice de autoreglare și control. Realizarea homeostaziei presupune două condiții fundamentale: (*a*) organismul să funcționeze normal, în măsura în care el poate opera rapid adaptările necesare, astfel încât compoziția mediului intern să rămână în limite precis definite; (*b*) reacțiile la variațiile mediului trebuie să asigure desfășurarea normală a funcțiilor fiziologice în noile condiții de viață. Pentru continuitatea vieții, aceste două condiții sunt capitale și indispensabile fiecărui organism.

Noțiunile de homeostazie și adaptare sunt complementare și valabile la toate nivelurile de organizare biologică, aplicându-se atât grupurilor sociale, cât și organismelor uni- sau pluricelulare. Termenul de homeostazie conține și o încărcătură abstractă, care scapă prezentărilor simplificatoare. Astfel, definiția curentă a homeostaziei, ca tendință a organismului de a-și menține constanți, sub acțiunea diverșilor factori perturbanți, o serie de parametri fiziologici, biochimici, biofizici și morfologici presupune mecanisme biocibernetice de autoreglare și control prin reacții de *feed-back* negativ și pozitiv. Așa cum s-a văzut în capitolele anterioare privind autoreglarea diverselor funcții somato-vegetative, acest proces de servomecanism realizează fie revenirea la starea inițială, fie revenirea la o stare echivalentă. El poate lua o alură excesivă, ori o alternativă nocivă pentru organism, ieșindu-se astfel din limitele normalului și ale homeostaziei fiziologice. Progresele cercetării, îndeosebi către substratul molecular al funcțiilor organismului, au condus la diversificarea extremă a conceptului de homeostazie, iar organismul uman apare în prezent mai curând ca rezultat al armoniei dintre mai multe homeostazii (circulatorie, respiratorie, hidroelectrolitică etc.). Printre acestea figurează și homeostazia imunologică.

Binomul ființă vie-mediu are o importanță particulară în cazul omului, deoarece organismul uman continuă să evolueze lent pe plan fiziologic și anatomic, în timp ce forțele sociale și elementele de civilizație au o pondere tot mai importantă în această evoluție. În condițiile

vieții trepidante moderne, factorii denumiți socio-culturali devin tot atât de importanți ca factori de mediu. În noile condiții, „fixitatea mediului intern" a lui Claude Bernard și „homeostazia" lui W. B. Cannon sunt interpretate ca mecanisme prin care organismul apără capacitatea sa de adaptare împotriva unor factori de mediu ce se schimbă neîncetat. Dar, homeostazia fiziologică și biochimică, ca bază a existenței evoluției, nu cuprinde toate mecanismele prin care organismele reacționează, adaptându-se la stimulii furnizați de mediu. Există și alte posibilități de reacție situate la limita dintre normal și patologic. Ca exemple pot fi date reacțiile biologice determinate de stres.

Stresul, ca fenomen de încordare, forțare și suprasolicitare, reprezintă, după cum se știe, atât starea de agresiune exercitată asupra organismului, cât și reacțiile de adaptare și apărare la diversele solicitări din mediul extern sau intern. Deși este cunoscut de multe secole (medicul iranian Avicena a dovedit încă din secolul al XI-lea posibilitatea morții unui miel plasat în preajma lupului), fenomenul nu a fost precizat decât după ce Hans Selye (1936) inițiază cercetări sistematice asupra alterărilor morfologice și funcționale produse de diverșii factori de agresiune fizică, chimică, biologică, psihică sau socială.

În prezent, sunt bine cunoscute cele două mari categorii de reacții de apărare și adaptare la solicitări. În afara reacțiilor generale și locale specifice fiecărei agresiuni, se produc importante răspunsuri adaptative nespecifice de natură nervoasă și endocrină, în vederea creșterii rezistenței organismului și evitării alterărilor morfo-funcționale generatoare de stări patologice. Din această a doua categorie fac parte fenomenele menționate deja, de predominanță simpatică, dublate de stimularea complexului hipotalamo-hipofizar secretor de hormoni adenohipofizari cu răsunetul corespunzător asupra secreției de hormoni suprarenali, tiroidieni și gonadali. Ansamblul reacțiilor neuro-endocrino-metabolice care apare în timpul expunerii prelungite a organismului la stres a fost denumit de Selye (1939) sindrom general de adaptare (SGA), iar de către Laborit (1955), reacție oscilantă postagresivă (ROPA).

Reacțiile biologice postagresive nespecifice din sindromul general de adaptare evoluează la animale și om în trei stadii. Într-un prim moment are loc reacția de alarmă, în care se produc fenomene de șoc și contrașoc predominant nervoase, de natură simpatico-adrenergică. Acestea sunt urmate de descărcări neurohormonale multiple, în vederea creșterii rezistenței organismului și restabilirii echilibrelor homeostazice. Astfel, în faza a doua, de rezistență, se eliberează sub influența stimulării complexului hipotalamo-hipofizar mari cantități de ACTH, TSH și gonadotrofine, urmate de lansarea în circulație a hormonilor catabolizanți (glucocorticoizi și tiroidieni), pe de o parte, și anabolizanți (gonadali, mineralocorticoizi), pe de altă parte (fig. 592).

Participarea acestora la reacțiile de apărare și rezistență hotărăște evoluția dezechilibrelor produse de factorul stresant spre restabilire și normalizare sau spre stadiul al treilea, de epuizare și evoluție patologică, generatoare de boli de adaptare.

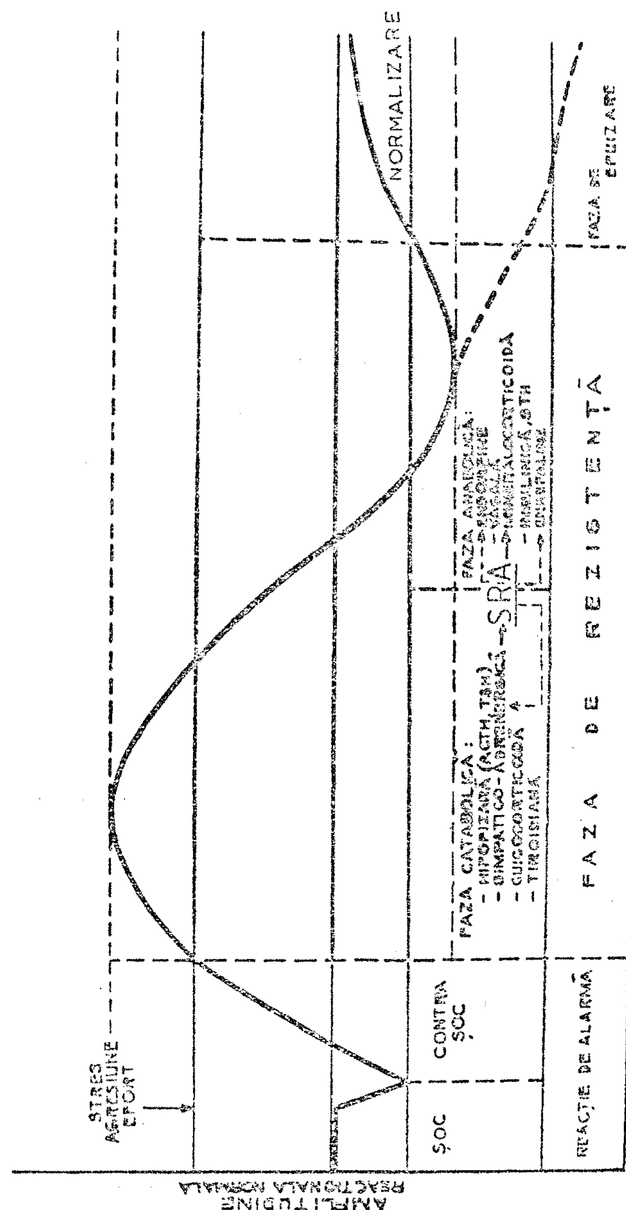


Fig. 592. Reacțiile biologice postagresive din sindromul general de adaptare.

Trecerea de la reacția primară, de alarmă, la faza următoare, de rezistență, se realizează după cercetările noastre cu participarea sistemului renină-angiotensină (SRA) ca punte de legătură între cele două tipuri de răspuns. Aparatul juxtaglomerular renal fiind sub controlul inervației splanhnice, descărcările adreno-simpatice din timpul reacției de alarmă produc nu numai eliberare de catecolamine ci și de renină, formatoare de angiotensină. La rândul său, angiotensina II activă stimulează atât reacțiile metabolice eliberatoare de adrenalină, ACTH și glucocorticoizi, cât și pe cele anabolice produse de hormonii mineralocorticoizi și gonadali.

În sprijinul participării SRA la sindromul general de adaptare pledează stimularea de către angiotensină a secreției de catecolamine, aldosteron, cortizol și ACTH ca hormoni ai stresului, precum și eliberarea de peptide opioide (endorfine, enkefaline, dinorfine) ca factori antistres, constatată de numeroși autori în ultimii ani.

Evoluția trifazică a SGA, ca reacție adaptativă a organismului la diferiți factori stresanți, depinde atât de intensitatea și durata stresului, cât și de reactivitatea individuală a subiectului respectiv. Același agent stresant va produce răspunsuri variate la diferite persoane în funcție de constituția genetică, echilibrele homeostazice, reactivitatea și rezistența organismului, mediul social și cultural etc. Organismele al căror sistem nervos este bine dezvoltat pot să aleagă între mai multe mecanisme, adoptând tipuri de comportament destinate fie adaptării la noile condiții impuse de mediu sau abolirii și neutralizării factorilor de stres, fie pentru a ieși din raza de acțiune a acestora. Ele pot alege între mai multe mecanisme, pentru a reacționa adecvat prin comportamentul lor, sau, dimpotrivă, să ignore pur și simplu unii stimuli. Tipurile de reacții cele mai evoluate sunt procesele de adaptare socială, prin care un anume subiect sau grup modifică mediul, sau obiceiurile, pentru a se adapta mai bine la nevoile și preferințele pe care le au.

Cercetările privind rolul factorilor psiho-sociali în producerea reacțiilor de adaptare la stres par să demonstreze că aceștia provoacă dereglări hormonale diferențiate și mai complexe decât alți stresori. Ca exemplu pot fi date dezechilibrele neuro-endocrine constatate la membrii unor colonii de animale. S-a constatat că animalul dominant prezintă concentrații sanguine mai mari de adrenalină, ACTH, corticosteron și testosteron decât animalele subordonate. Acestea din urmă eliberează, în schimb, cantități mai mari de prolactină și beta-endorfină. La om, stresul determină dereglări neuro-endocrine și metabolice mai brutale la subiecții cu reacții simpatico-adrenergice exagerate și comportament agresiv, constituind unul din principalii factori de risc cardio-vascular.

În funcție de tipul și intensitatea descărcărilor hormonale determinate de diverșii factori stresanți, reacțiile nespecifice de stres au fost împărțite în două grupe principale. Răspunsurile biologice generatoare de reacții neuro-endocrino-metabolice adecvate, care asigură rezistența și restabilirea echilibrelor homeostazice fără consecințe dăunătoare organismului, au fost denumite *reacții de eustres*. Cele inadecvate sau insu-

ficiente, producătoare de oboseală, reacţii comportamentale negative sau boală poartă numele de *disstres*. S-a încercat diferenţierea eustresului de disstres în funcţie de concentraţia plasmatică a hormonilor medulo- şi corticosuprarenali.

Creşterea numai a adrenalinei circulante ca factor sensibilizant la efectele tisulare ale hormonilor corticosuprarenali ar caracteriza eustresul. În disstres apare crescută secreţia ambelor tipuri de hormoni suprarenali (catecolamine şi cortizol), ducând la epuizarea rezervelor energetice şi la insuficienţa reacţiilor de apărare locală şi generală a organismului. Problema este desigur mult mai complexă, întrucât performanţele fizice sau psihice individuale depind de numeroşi alţi factori (hormonali, emoţionali, ambientali etc.).

Un aspect particular îl reprezintă relaţia substrat genetic-adaptare. A demonstra că unele adaptări sunt ereditare, iar altele sunt dobândite de subiecţi aflaţi într-o ambianţă nouă este, în cea mai mare parte din cazuri, o încercare dificilă. Aceasta deoarece genetica este puţin operantă pentru analize şi demonstraţii în cazul unor factori cu variaţii cantitative continue, cum este cazul aproape al tuturor trăsăturilor fiziologice, biochimice şi anatomice ale omului. Prin biometria genetică se încearcă rezolvarea acestei probleme.

Cu aceste precizări, incomplete, sugerând doar complexitatea problemelor de fiziologie ambientală sau ecofiziologie, prezentăm sintetic o serie de aspecte ale variaţiilor proceselor fiziologice sub acţiunea factorilor de mediu.

21.2. BIORITMICITATEA

Fluctuaţiile factorilor de mediu care acţionează asupra organismului pot fi aperiodice şi periodice. Exemple de variaţii aperiodice sunt fluctuaţiile temperaturii, intensităţii luminii, umidităţii, curenţilor de aer, presiunii atmosferice şi ale altor numeroşi factori geofizici din mediul ambiant. Pentru menţinerea echilibrului dinamic al organismului la aceste variaţii intră în funcţie mecanismele homeostazice, iar dacă resursele acestora sunt depăşite apar tulburări progresive. Au fost prezentate deja o serie de aspecte sintetice referitoare la modificările fiziologice ale organismului sub acţiunea acestor factori.

Evoluţia organismelor vii s-a derulat însă sub influenţa unor factori *periodici*, care au rămas neschimbaţi o lungă perioadă de timp. Deoarece variaţiile acestor factori sunt ritmice, ele devin predictibile. Predictibilitatea este avantajoasă pentru organism, întrucât a făcut posibilă apariţia bioritmurilor, mecanisme complexe de adaptare. Observaţii datând din perioada antichităţii au condus, de exemplu, la constatarea dependenţei omului de factorii periodici cosmici. O perioadă lungă de timp, explicaţiile date acestor fenomene au pornit mai mult din intuiţie şi imaginaţie, ceea ce a condus la suficient obscurantism. Abia în secolul

al XVIII-lea apar primele încercări ale unei abordări ştiinţifice, pentru ca studiul metodic al bioritmurilor să se efectueze doar în ultimele patru decenii.

Ca o expresie a exploziei de date, s-a conturat cronobiologia, o ştiinţă distinctă, iar, de dată recentă, literatura ştiinţifică românească beneficiază de o valoroasă abordare interdisciplinară, prin cele două volume apărute sub redacţia lui D. Şteflea, „Cronobiologia şi medicina" (Editura Medicală, 1986).

Oscilaţiile factorilor de mediu periodici (cosmici, geografici, meteorologici, climatici etc.) repetate sistematic lungi perioade de timp au indus periodicitatea a numeroase procese fiziologice. Diversitatea perioadelor bioritmurilor este explicată prin rezonanţa lor cu variaţiile produse de factorii de mediu care le-au indus. Dacă periodicitatea cotidiană, lunară, sezonieră, este o trăsătură universală a proceselor fiziologice, mecanismul lor rămâne controversat. Cel mai frecvent se susţine că în organism există mecanisme anatomice şi fiziologice de adaptare evolutivă la periodicitatea mediului fizic. Această explicaţie nu este unanim admisă, deoarece, chiar dacă organismele sunt plasate în condiţii constante, o serie de forţe fluctuante imposibil de eliminat complet (radiaţii cosmice, radiaţii ale obiectelor din mediu, câmpul gravitaţional) pot acţiona asupra ritmurilor biologice. Este foarte probabil ca experimentele efectuate cu ocazia zborurilor spaţiale prelungite să completeze explicaţiile actuale. În timpul acestor zboruri, organismul este eliberat aproape în întregime de acţiunea câmpurilor gravitaţionale şi de efectele rotaţiei diurne a planetei. Aceste condiţii de viaţă artificială vor aduce neîndoielnic argumente utile în controversa asupra mecanismelor care determină persistenţa în obscuritate a reacţiilor fiziologice diurne.

O clasificare coerentă a bioritmurilor este dificilă, totuşi se pot distinge două categorii: (*a*) ritmuri biologice corelate cu perioadele geofizice; (*b*) bioritmuri necorelate cu aceste perioade, care exprimă o adaptare a organismului faţă de factorii ambianţei imediate, locale.

Principalii parametri geofizici implicaţi sunt: ziua solară (24 de ore), ziua siderală (23,95 ore), ziua lunară (39,53 zile) şi anul solar (365,25 zile). Influenţa periodicităţii acestor parametri asupra organismului a fost intens cercetată. Cel mai frecvent examinate au fost bioritmurile cu durata de aproximativ o zi, determinate de mişcarea pământului în jurul axei sale, denumite circadiene (*circa diem*=aproximativ o zi). Mişcarea de revoluţie a pământului în jurul soarelui, completă în cadrul unui an calendaristic, a indus bioritmurile circanuale. Mai dificil de diferenţiat şi, deci, de caracterizat sunt bioritmurile necorelate direct cu perioadele geofizice, determinate, în esenţă, de fenomenele periodice sezoniere (anotimpuri).

Întrucât ritmurile biologice sunt prezente la toate nivelurile de organizare a materiei vii, cercetătorii au avut la dispoziţie o multitudine de modele experimentale virtuale. În consecinţă, a fost posibil să se probeze că, în evoluţie şi, deci, în timp, factorii periodici de mediu au imprimat în procesele fiziologice fundamentale caracteristicile lor. De aceea,

s-a putut ajunge relativ rapid la examinarea bazelor moleculare ale bioritmurilor. Datele nu au întârziat să apară, dar multe dintre acestea reprezintă încă suportul unor ipoteze. Cea mai importantă descoperire constă în faptul că bioritmurile sunt fixate în genomul celular, căpătând, astfel, un determinism genetic și o remarcabilă independență, este adevărat, limitată, în cazul acțiunii factorilor mediului ambiant. Se afirmă că însăși evoluția depinde de un „ceas molecular al evoluției" de tip probabilistic, acest „ceas" marcând timpul evoluției.

21.2.1. CARACTERISTICILE GENERALE ALE UNUI BIORITM

Un ritm biologic se prezintă ca o variație regulată și previzibilă. De aceea, poate fi descris utilizând parametrii unei variații sinusoidale: perioada (τ), faza (Φ) în raport cu o origine temporală definită, amplitudinea C și nivelul de referință C_0 al acestei amplitudini. Datele experimentale obținute sunt mai întâi raportate funcție de timp. Apoi, analiza statistică este continuată cu calculatorul, utilizând programe adecvate care permit aflarea funcției sinusoidale celei mai apropiate de variația seriei temporale studiate.

Urmează analiza bioritmului, care trebuie să debuteze cu estimarea perioadei τ, sau a frecvenței, care reprezintă inversul perioadei $\frac{1}{\tau}$. Variația ciclică a unei funcții fiziologice poate prezenta mai multe perioade preponderente. De exemplu, activitatea cardiacă se manifestă urmând ritmuri ale căror perioade sunt de circa o secundă, 24 de ore și circa 1 an. Cunoașterea și etalarea precisă în timp a perioadelor din care este compus un bioritm nu pot fi efectuate precis și rapid decât prin calcul electronic. Se realizează, astfel, o veritabilă analiză spectrală ce permite delimitarea a trei domenii: (*a*) bioritmuri de frecvență înaltă, cu $\tau < 0{,}5$ ore; (*b*) bioritmuri de frecvență medie, cu τ între 0,5 ore—2,5 zile; (*c*) bioritmuri de frecvență joasă, cu τ mai mare de 2,5 zile. Ritmurile circadiene, cele mai studiate, se plasează, așa cum se observă, în bioritmurile cu frecvență medie.

Odată cu măsurarea perioadei medii a unui ritm biologic se încearcă și estimarea fazei, amplitudinii și nivelului variației. Aceasta a permis punerea în evidență a unor bioritmuri circadiene atât la nivel celular și subcelular, la nivelul țesuturilor, organelor și sistemelor de organe ale unui subiect, cât și la grupuri de indivizi din aceeași specie. S-au stabilit hărți sau tabele reprezentând relațiile de fază pentru o infinitate de bioritmuri circadiene la om, o serie de specii de șoareci și la o serie de unicelulare. Diferitele vârfuri ale funcțiilor fiziologice nu sunt repartizate prin hazard. Ele reprezintă, pentru fiecare domeniu al spectrului bioritmurilor, structura temporală a unei specii.

Analiza structurii temporale a unui organism conține, în esență, două aspecte: (*a*) analiza perioadelor preponderente, deci ceea ce se numește analiza spectrală; (*b*) analiza fazelor bioritmurilor care corespund unui anumit domeniu din spectru, ceea ce face posibilă studierea relației dintre diferite bioritmuri.

În prezent se poate afirma că un organism se naște cu o anumită structură temporală, așa cum el se naște cu o anumită anatomie (structură spațială). Totodată, pentru un organism dat, sau la o anumită specie, manifestarea unui anumit proces biologic ritmic depinde, pe de o parte, de patrimoniul genetic și, de altă parte, de anumite influențe din mediul în care trăiește organismul. Este denumit *sincronizator* orice factor al ambianței prezentând variații ciclice și capabile să modifice parametrii caracteristici unui bioritm (perioadă, fază, amplitudine). Pentru cele mai multe specii animale și vegetale, alternanța ciclică a luminii și întunericului, cu o periodicitate de 24 de ore, constituie sincronizatorul cel mai puternic. La om, sincronizatorul cel mai puternic este de natură socio-ecologică. Astfel, s-a demonstrat experimental că imperativele orare care comandă alternanța activitate-repaus, cu o perioadă medie de 24 de ore, au o acțiune sincronizatoare. Sincronizatorii ambianței nu induc noi bioritmuri, dar modifică în proporții variabile parametrii caracteristici ai acestora.

Realizarea unor hărți și tabele complexe, îndeosebi pentru ritmurile biologice circadiene la om, a condus la tentația detectării unor momente optime sau, dimpotrivă, critice, ale capacității fiziologice. Variante mult simplificate ale acestor reprezentări au devenit accesibile chiar unui public larg, dornic să își evalueze zilele de performanță. Toate aceste încercări trebuie însă supuse unui filtru critic, deoarece bioritmurile reprezintă doar unul din determinanții complexului comportament psihic și fizic uman.

21.2.2. CRONOFIZIOLOGIA UMANĂ

În prezent, s-a obținut o imagine aproape completă a structurii temporale circadiene a omului sănătos în diverse circumstanțe fiziologice:

— la nou-născut, la care nu intervin restricțiile orare de repaus, de activitate sau de priză alimentară și, deci, bioritmurile determinate genetic pot fi observate în starea lor „naturală";

— la adultul sănătos sincronizat prin factorii socio-economici obișnuiți, în alternativa unei alimentații spontane sau controlate cantitativ și calitativ;

— la adultul sănătos desincronizat fie prin experimente de izolare sau sincronizator cunoscut, fie prin impunerea unui ritm socio-ecologic de 21 de ore în lumină constantă, zboruri transmeridiane pe distanțe corespunzând la cel puțin 5 fusuri orare sau observații efectuate în cursul zborurilor cosmice prelungite.

S-a constatat, în esență, că în absența unui sincronizator cunoscut perioada bioritmului se stabilizează la o valoare vecină, dar diferită, de 24 de ore, denumită perioadă naturală. Aceasta este caracteristică speciei și are o stabilitate deosebită, fiind foarte puțin sensibilă sau insensibilă la cea mai mare parte a factorilor externi (temperatură, intensitate luminoasă) și la un număr crescut de substanțe biologic active. Dimpotrivă, faza este labilă și se modifică sub acțiunea luminii, iar, în unele cazuri,

sub influenţa temperaturii. Este, deci, suficient să se schimbe orele de iluminare şi obscuritate pentru a deplasa oscilaţia circadiană.

Se observă, prin urmare, că ritmurile biologice prezintă anumite caractere ce diferă profund de cele ale funcţiilor fiziologice dependente de metabolism. Ele sunt insensibile la toate tipurile de inhibitori metabolici. Actinomicina D este una dintre puţinele substanţe care afectează „ritmicitatea" celulară.

Deşi caracteristice unei specii date, ritmurile circadiene prezintă variaţii chiar în cadrul aceleiaşi specii. Se încearcă, prin urmare, să se explice, datorită acestor variaţii, diferenţele existente în randamentul psihic şi fizic la persoanele „matinale" şi „vesperale", care prezintă vârfuri certe de activitate în una din perioadele extreme ale zilei.

Funcţiile ce prezintă bioritmuri sunt de o varietate extremă: nivelul eozinofilelor, corticosteronului, glucozei şi fierului; prezenţa clorurilor şi ureei în urină; producerea de adrenalină; activitatea fibrinolitică a plasmei; activitatea mitotică a epidermei; presiunea internă de la nivelul globilor oculari; temperatura profundă şi fluiditatea sanguină la nivelul membrelor. Această enumerare absolut incompletă ne oferă o imagine despre extrema diversitate a bioritmurilor. Este interesant că ritmurile circadiene persistă chiar în ţesuturile în curs de regenerare.

S-a demonstrat coexistenţa independentă a mai multor mecanisme circadiene la acelaşi animal. Există, pentru acelaşi parametru, uneori un bioritm secundar asociat sistemului nervos.

În anumite condiţii, oscilaţiile circadiene sunt alterate în oscilaţii tranzitorii. Semnalele luminoase şi termice pot determina apariţia unor astfel de oscilaţii tranzitorii, care, în final, vor fi înlocuite de oscilaţii normale ritmului considerat, acompaniat sau nu de defazaj.

Pluralitatea bioritmurilor circadiene a condus la descrierea unei structuri temporale circadiene, care la animalele superioare este integrată şi coordonată, îndeosebi prin intervenţia hormonilor şi a sistemului nervos. Actualmente se dezvoltă tot mai mult ideea că bioritmurile circadiene sunt rezultatul unor oscilaţii moleculare cuplate. În consecinţă, mai mulţi autori au încercat să modeleze matematic şi să simuleze ritmurile circadiene pornind de la o populaţie de oscilatori. Deocamdată nu s-a verificat direct, experimental, ipoteza pluralităţii oscilaţiilor. Ea este totuşi compatibilă cu numeroase fapte experimentale, dintre care enumerăm: sensibilitatea diferenţiată a ritmurilor circadiene la anumiţi factori, funcţie de organism, efectele apei grele, care creşte perioada naturală a unui bioritm; la unele animale, pot fi provocate oscilaţii tranzitorii prin acţiunea luminii şi a temperaturii etc. Se afirmă că moleculele oscilante din care rezultă ritmurile circadiene au fost reţinute în procesul evoluţiei datorită avantajelor selective (economie, eficacitate) pe care le oferă organismelor.

Bioritmurile cu o perioadă peste 24 de ore au fost studiate îndeosebi la plante şi animale. Este cert că variaţiile sezoniere ale mediului intern la animale şi la om trebuie să rămână între anumite limite, compatibile cu viaţa. Ele exercită o serie de influenţe asupra proceselor fiziologice. La om, de exemplu, în zonele temperate, presiunea arterială prezintă un maxim primăvara şi un minim la sfârşitul verii. Între vară şi toamnă există variaţii ale electroliţilor, compuşilor azotaţi şi 17-hidroxicorticosteroizilor în urină. Temperatura internă este, de asemenea, supusă variaţiilor sezoniere. Periodicitatea lunară, care a constituit multă vreme suport de fabulaţie, ar putea influenţa comportamentul uman; chiar reproducerea se pare că se supune acestei periodicităţi.

Deocamdată, datele cele mai certe provin din cercetarea ritmurilor circadiene. Astfel, rezultatele obţinute pe subiecţi sănătoşi, în condiţii experimentale definite, servesc ca sisteme de referinţă în cronotoxicologie, cronofarmacologie şi cronobiologie, ramuri deja solide ale cronobiologiei umane şi animale. În mod particular, cronofarmacologia circadiană corespunde, pe de o parte, la studiul efectelor medicamentelor în funcţie de structura temporală (circadiană) a organismului considerat şi, pe de altă parte, la studiul efectelor medicamentelor asupra anumitor bioritmuri. Rezultatele obţinute în cronofarmacologie şi cronoterapeutică sunt susţinute de un ansamblu vast de date experimentale.

21.2.3. VARIAŢII FIZIOLOGICE ŞI PATOLOGICE ALE BIORITMURILOR

Asemenea majorităţii animalelor tinere, nou-născutul uman începe prin a fi relativ aritmic. Pe măsură ce copilul se adaptează la un ritm normal de viaţă, activităţile sale endocrine, temperatura, micţiunea şi alte fenomene fiziologice iau tot mai mult un caracter circadian, instalându-se, de asemenea, şi alte bioritmuri.

Instalarea progresivă şi condiţionarea bioritmurilor atrag atenţia asupra celei mai mari dificultăţi ce intervine în analiza acestora, necesitatea excluderii stimulilor exteriori de mediu sau de origine socială. Totuşi, s-a demonstrat indubitabil că unele bioritmuri dobândite genetic persistă în condiţii de izolare absolută.

În medicină, ritmurile biologice au o mare importanţă potenţială, deoarece ele nu sunt imuabile. De exemplu, ciclul veghe-somn poate fi modificat la lucrătorii cu program de noapte. Adaptarea nu se produce cu aceeaşi viteză la toţi subiecţii, ceea ce este un argument în plus despre existenţa în organism a mai multor „orologii interne".

Perioada de timp necesară adaptării unei funcţii fiziologice la un mediu nou variază de la un subiect la altul. Disocierea dintre bioritmuri este însă unul din elementele cele mai frapante ale modificării. De exemplu, la un subiect supus unui decalaj orar de 5 ore nivelul cetosteroizilor s-a adaptat în 6—8 zile, în timp ce bioritmul temperaturii s-a adaptat în mai puţin de 4 zile. Nu se cunosc încă mecanismele implicate în aceste adaptări, dar se pare că exerciţiile fizice şi, probabil, temperatura ridicată a mediului ambiant favorizează adaptarea. În plus, unii subiecţi se adaptează mai uşor într-un mediu nou, iar alţii riscă să sufere un stres considerabil dacă sunt nevoiţi să suporte un mediu defazat în raport cu ciclurile ritmice normale. Se poate afirma că există

limite între care frecvenţa bioritmurilor naturale poate fi sincronizată la periodicitatea unui mediu nou. Viaţa contemporană obligă, uneori, oamenii să suporte temporar îndeosebi decalajele orare importante şi, de aceea, devine importantă prevenirea tulburărilor fiziologice produse de aceste schimbări. Adaptarea ar putea fi facilitată adoptând cu câteva zile înaintea deplasării un ciclu veghe-somn adecvat zonei în care se va efectua călătoria. S-au propus chiar şi medicamente care să favorizeze procesele de adaptare.

Faptele evocate extrem de succint probează, totuşi, că reacţiile plantelor, animalelor şi oamenilor la factorii geofizici prezintă două aspecte esenţiale distincte. Pe de o parte, ritmurile biologice sunt expresia unor caractere fiziologice dobândite ale organismelor, iar, pe de altă parte, ele pot fi modificate prin acţiunea mediului.

Interacţiunea dintre natura biologică intrinsecă a omului şi a factorilor de mediu ce acţionează asupra sa ne permit să ne concentrăm atenţia asupra anumitor probleme de ordin fiziologic, care ar putea avea implicaţii în patologie. Astfel, viaţa modernă a omului diferă din ce în ce mai mult de condiţiile în care acesta a evoluat timp de milenii. Locuinţa în care se estompează diferenţele de temperatură dintre sezoane, munca de noapte sau în momente diferite ale zilei, transportul la distanţe foarte mari în câteva ore, mediul social complex în ansamblul său au repercusiuni profunde asupra fiziologiei umane şi nu este surprinzător ca unele din aceste schimbări să joace rol în bolile ce caracterizează viaţa modernă. Există deja date pentru a corela dereglările ritmurilor biologice cu alterările stării de sănătate a omului.

Cunoaşterea tot mai aprofundată a structurii temporale a organismelor întregeşte imaginea proceselor fiziologice, iar, în viitor, ea va oferi încă un suport pentru explicarea ştiinţifică a unor procese patologice, dependente de factorul timp şi ambianţă.

21.3. TEMPERATURA CORPORALĂ ŞI MEDIUL AMBIANT

Temperatura corporală este, după cum se ştie, constanta fizică a organismului viu, rezultată din reacţiile chimice celulare eliberatoare de energie indispensabilă proceselor vitale.

În timp ce reacţiile chimice implicate în asigurarea diverselor forme de activitate ale materiei vii sunt endergonice, energia necesară producerii lor este de natură exergonică, alimentară. La baza tuturor formelor de activitate celulară stau reacţii enzimo-chimice de degradare a principiilor alimentare şi transformare a energiei lor potenţiale în energie calorică, liberă sau stocată în legăturile macroergice ale ATP, fosfocreatinei, glicerofosfatului şi acetil coenzimei A. Aproximativ 60% din energia potenţială a nutrimentelor este eliberată sub formă de energie calorică liberă şi distribuită întregului organism pe cale sanguină. Restul de 35—40% este depozitată mai ales la nivelul legăturilor fosfat ale ATP şi eliberată în momentul scindării şi utilizării acestuia în scop plastic, energetic sau funcţional. Astfel, toată energia rezultată din combustionarea celulară a nutrimentelor se transformă până la urmă în căldură, reflectând nivelul la care se desfăşoară procesele vitale.

Ca expresie a viabilităţii celulare, temperatura corporală diferă de la o specie la alta. Dacă, la poikiloterme, valorile termice sunt apropiate de ale mediului de viaţă, la homeoterme, temperatura corporală se menţine constantă indiferent de variaţiile termice ale mediului înconjurător. Aceasta variază la majoritatea mamiferelor între 36 şi 38°C. Ea este rezultatul intenselor procese chimice producătoare de căldură (termogenetice), contracarate în caz de depăşire a valorilor normale de către fenomenele fizice de deperdiţie calorică (termolitice). Căldura specifică a ţesuturilor vii fiind de 0,83 calorii/kilocorp/1°C, la adultul de 70 kg sunt necesare aproximativ 58 de calorii pentru a-i creşte temperatura corporală cu 1°C sau 1,8°F.

În condiţii metabolice bazale, termogeneza poate atinge 60—70 de calorii pe oră, atrăgând după sine creşteri ale temperaturii corporale de 1,2°C pe oră. În efortul fizic de diferite grade, producerea de căldură poate creşte pentru perioade scurte de timp până la 800—1 000 de calorii pe oră la nivelul musculaturii striate. Asemenea creşteri ar pune în pericol viaţa dacă nu ar interveni reacţiile compensatoare de intensificare concomitentă a pierderilor de căldură, în vederea restabilirii echilibrului termic. Graţie echilibrului dinamic dintre reacţiile termogenetice sau termolitice compensatoare, temperatura corpului uman se menţine în limite constante de 36,2—36,8°C la nivelul suprafeţei corporale (temperatura periferică) şi de 37—37,5°C la nivelul viscerelor toraco-abdominale (temperatura centrală). La copii, temperatura este ceva mai ridicată decât la vârstnici. Creşteri tranzitorii sunt posibile în funcţie de ritmul diurn (valori mai mari seara decât dimineaţa), digestie şi fluxul menstrual. Stresurile de diferite cauze şi, îndeosebi, cele de cauză inflamatorie cresc temperatura corporală determinând stări febrile de etiologie foarte variată. La rândul lor, deviaţiile termice ale mediului ambiant de la temperatura de confort a corpului uman (+21°C îmbrăcat şi +28°C dezbrăcat) afectează mai puţin temperatura centrală decât pe cea periferică. La nivelul suprafeţei corporale s-a descris o adevărată topografie termică, cu temperaturi mai ridicate la nivelul organelor implicate în termogeneză (muşchi scheletici, ficat) şi mai scăzute în teritoriile care participă la reacţiile termolitice, cum sunt tegumentele feţei şi extremităţilor, căile aeriene superioare etc. Scăderi importante, de până la 20—22°C, pot surveni la nivelul acestora fără afectarea nucleului termic toraco-abdominal. Creşterile de scurtă durată ale temperaturii tegumentelor, de până la 45°C, de asemenea, nu afectează semnificativ sectorul termic central al organismului uman. În schimb, variaţiile termice mari sezoniere sau zonale determină reacţii compensatoare de apărare contra frigului sau căldurii în vederea restabilirii şi menţinerii echilibrului termic, întregite de rolul protector al îmbrăcămintei şi locuinţei. Prin straturile de aer izolator interpuse între organism şi mediul înconjurător, cu temperatură şi umiditate variabile, acestea îndeplinesc rolul

unui veritabil sistem cvasifiziologic de protecție contra variațiilor termice ale mediului ambiant. Tripleta — om, mediu, îmbrăcăminte — devine esențială în astfel de cazuri pentru menținerea stării de sănătate. Rolul principal revine mecanismelor nervoase și umorale, de autoreglare și control al temperaturii corporale.

Aceste mecanisme asigură atât temperatura corporală normală în condiții termice bazale, cât și lupta contra frigului sau căldurii în situații extreme de scăderi ale temperaturii ambiante până la —60°C sau de creșteri până la +50°C, prin reacții compensatoare de tip termogenetic sau termolitic. Din jocul echilibrat al acestora rezultă menținerea în limite constante a temperaturii centrale, indiferent, până la un punct, de variațiile termice de la nivelul suprafeței tegumentare.

21.3.1. ECHILIBRUL TERMIC

Asigurarea echilibrului termic se realizează cu ajutorul a trei categorii de factori: chimici, fizici și biologici. Primii sunt reprezentați de totalitatea factorilor implicați în reacțiile chimice celulare, consumatoare de monozaharide, aminoacizi și acizi grași, în vederea eliberării energiei lor potențiale sub formă de căldură.

Termogeneza: ca rezultat al proceselor chimice celulare, termogeneza are la bază reacții degradative oxido-reducătoare cu participarea oxigenului activat la nivel mitocondrial. Prezența oxigenului crește randamentul reacțiilor energogene celulare de la 2 molecule de ATP în condițiile glicolizei anaerobe, la 36 de molecule de ATP în cazul glicolizei aerobe.

Procesele termogenetice bazale sunt stimulate de contracția voluntară și involuntară (frisonul termic) a musculaturii scheletice, sistemul nervos adreno-simpatic, glanda tiroidă și de temperatura crescută a corpului. Creșterea activității musculare în timpul efortului fizic constituind unul din mijloacele principale de producere a căldurii, paralel cu activarea consumului de oxigen, intensifică oxidațiile celulare eliberatoare de energie calorică. În cazul contracțiilor maximale, pot apărea creșteri de scurtă durată ale termoproducției de până la 1 000%. Sistemul nervos simpatic, deși acționează mai slab, provoacă atât stimularea termogenezei prin mecanismul eliberării și oxidării acizilor grași, cât și reducerea pierderilor de căldură, ca urmare a efectelor vasoconstrictoare periferice ale adrenalinei și noradrenalinei circulante.

Pe de altă parte, hormonii tiroidieni stimulează oxidațiile biologice mitocondriale, determinând creșteri ce pot depăși 100%. Însăși creșterea temperaturii corporale intensifică reacțiile chimice producătoare de căldură, prin același mecanism al activării enzimelor oxido-reducătoare mitocondriale. Între reacțiile chimice celulare generatoare de căldură și temperatura corporală există un *feed-back* de tipul:

combustii celulare —— energie —— căldură.
↑________________________↑

TERMOGENEZA
PRIN COMBUSTIE
GLUCIDE | LIPIDE | PROTIDE
TERMOLIZA
PRIN PROCESE FIZICE
CONDUCȚIE | CONVECȚIE | EVAPORARE | IRADIERE
35°C
37°C
39°C

Fig. 593. Schema reglării termice prin procese de termogeneză și termoliză.

Creșterea cu 1°C a temperaturii atrage după sine o creștere cu 9,8% a eliberării de energie calorică.

Paralel cu creșterea temperaturii, reacțiile de deperdiție calorică sunt mai puțin eficiente. Acestea devin dominante când termogeneza exagerată amenință echilibrul termic.

Termoliza: spre deosebire de termogeneză, termoliza se realizează prin procese fizice de conducție, convecție, iradiere și evaporare. Între procesele termogenetice chimice și cele termolitice fizice există un permanent echilibru dinamic, care întreține temperatura corporală în limite constante (fig. 593).

Ca și termogeneza, termoliza depinde în mare măsură de intensitatea reacțiilor biologice.

Iradierea, de exemplu, ca principală modalitate de pierdere a căldurii, depinde de capacitatea de emisie a suprafeței corporale și de temperatura mediului ambiant. Căldura este transferată de la suprafața corpului mai cald spre obiectele mai reci din jur, fără existența unui contact fizic direct între ele, sub forma de unde electromagnetice. Pielea umană emițând radiații cu lungime de undă între 5—20 μm (infraroșu), acestea sunt absorbite de corpurile solide și lichide din jur. Ca orice corp prevăzut cu proprietăți emițătoare de radiații, pielea le poate și absorbi. Raportul între energia absorbită și cea radiantă apropiindu-se de 1, pielea emite și absoarbe mari cantități de căldură. În condițiile climatului temperat, un subiect sedentar îmbrăcat obișnuit poate pierde prin iradiere până la 60% din totalul deperdiției calorice, respectiv 1 200—1 400 de calorii din cele 2 400—2 500 de calorii necesare pentru 24 de ore. Pierderile

sunt cu atât mai intense, cu cât suprafața radiantă și gradientul termic dintre masa corporală și obiectele din jur sunt mai mari. De aceea, copiii având suprafața corporală mai mare pierd mai ușor căldura. Din aceeași cauză, în efortul fizic predomină producerea de căldură asupra proceselor fizice de termoliză prin iradiere. Pe de altă parte, corpul uman preia căldură de la obiectele înconjurătoare cu temperatură superioară acestuia. Plasat în apropierea unei sobe calde, absoarbe până la 97% din radiațiile proiectate pe tegumente. Atât pierderea, cât și absorbția de căldură pot fi diminuate sau chiar suprimate prin izolare termică vestimentară. Eficacitatea acesteia ține de numărul straturilor izolatoare, de porozitatea și permeabilitatea la aer și vapori, precum și de conductibilitatea termică a produsului vestimentar.

Conducția realizează încălzirea sau răcirea corpului prin conducerea directă a aerului care vine în contact cu suprafața corporală. Aerul atmosferic fiind rău conducător de căldură, pierderile calorice prin conducție sunt neglijabile (3—4%). În plus, această modalitate de termoliză nu este eficace decât în cazurile de temperaturi ambiante inferioare celei de la nivelul suprafeței corporale. Excepție face doar imersia în apă, când corpul uman pierde în contact cu apa rece cantități mult mai mari de căldură, prin conducție, decât în aer. În schimb, îmbrăcămintea, fiind rău conducătoare de căldură, va determina reducerea termolizei prin conducție, convecție și iradiere.

Convecția este procesul fizic invers conducției, de deplasare, primenire și reînnoire a păturii de aer încălzit în contact cu pielea prin ventilație, de către curenții de aer, vânt sau simplă deplasare a individului. Această modalitate de transfer și înlocuire a aerului cald de la suprafața corpului cu un aer mai rece reprezintă aproximativ 12% din totalul pierderilor calorice. Curenții de aer și, mai ales, vântul intensifică termoliza prin convecție. Pierderea de căldură crescând în cazul mișcării aerului proporțional cu viteza, vântul se comportă ca o veritabilă forță de convecție. Plasarea unei pături izolatoare (îmbrăcăminte, blană, penaj) între piele și aerul înconjurător, din contră, va reduce pierderea de căldură prin convecție. În general, convecția va fi cu atât mai intensă, cu cât diferența de temperatură între corpul uman și pătura de aer înconjurătoare va fi mai mare. Ea devine nulă la temperaturi egale și se poate chiar inversa în cazul expunerii subiectului la temperaturi superioare celei corporale. În apă rece, pierderile calorice prin convecție sunt mai importante, ca și în cazul conducției, din cauza căldurii specifice mari a apei (1,00 față de 0,17—0,24 în cazul aerului).

Stratul subcutanat de grăsime reduce pierderea de căldură și crește rezistența înotătorilor în apă rece. Prin aerul expirat pe căile respiratorii se pierde, de asemenea, o mică parte din căldura corporală. Această modalitate deține un rol important la animalele lipsite de glande sudorale. Convecția este supleată la astfel de animale de către polipneea termică.

Evaporarea apei este una din modalitățile cele mai eficace de pierdere a căldurii la om în condiții de temperaturi crescute ale mediului ambiant. În stare de repaus, ea asigură aproximativ 25% din pierderile calorice ale

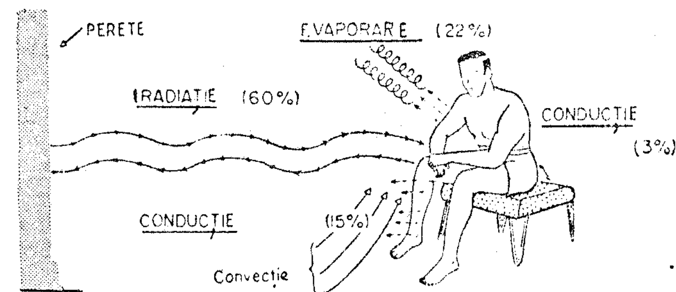


Fig. 594. Mecanisme fizice de pierdere a căldurii.

organismului (13% prin piele, 12% prin epiteliul pulmonar). Când temperatura mediului înconjurător depășește 35°C, evaporarea devine principalul mecanism termolitic. Pierderile de căldură prin evaporare de apă au loc atât la nivelul pielii, prevăzută la om cu 2,5—3 milioane de glande sudoripare, cât și prin mucoasele căilor respiratorii și buco-faringiene, care saturează aerul expirat cu vapori de apă.

În condiții bazale de repaus, activitatea secretorie a glandelor sudoripare este redusă și limitată la mici cantități de sudoare ce se evaporă pe măsura producerii sale, asigurând împreună cu glandele sebacee aspectul normal al pielii. În afara secreției sudorale, mici cantități de apă (300—400 ml) se pierd prin piele sub formă de perspirație insensibilă. Aceasta crește în condițiile aerului cald sau ale temperaturii corporale peste valorile normale (fig. 594).

Evaporarea este cu atât mai intensă, cu cât temperatura mediului înconjurător este mai ridicată. Creșterea temperaturii corporale, efortul fizic, emoțiile și stările de încordare neuro-psihică, în general, intensifică, de asemenea, secreția sudorală și pierderile de căldură prin evaporarea de apă. În timpul eforturilor fizice intense efectuate la temperaturi înalte de către oțelari, furnaliști, cazangii, turnători etc., se pot pierde cantități mari de apă sub formă de transpirație și, odată cu aceasta, mari cantități de căldură, întrucât, odată cu evaporarea a 1 ml de apă, se pierd 0,58—0,60 calorii.

Valoarea termolitică a secreției sudorale depinde atât de temperatura mediului înconjurător, cât și de gradul său de saturare cu vapori de apă; în mediul cald și saturat cu vapori de apă, vaporizarea nu se mai produce, iar pierderea de căldură pe această cale încetează. De aceea, căldura umedă este mai greu suportată decât cea uscată. Mișcarea aerului întregește condițiile favorabile de evaporare ale climatului cald și uscat. În afara factorilor biologici și climatici menționați, termoliza este influențată de intensitatea irigației cutanate, care poate crește de la 5% până la 30%, îndeplinind rolul unui adevărat radiator reglabil. La rândul său, intensitatea circulației în capilarele tegumentare depinde

de deplasarea sângelui de la nivelul nucleului termic central la mantaua cutanată periferică. În funcție de cantitatea de sânge ajunsă la nivelul suprafeței corporale, pierderea de căldură va fi mai mare sau mai mică.

21.3.2. REGLAREA TEMPERATURII CORPORALE

Sensul și amploarea reacțiilor vasculare termolitice sunt, ca și în cazul proceselor metabolice termogenetice, sub controlul permanent al sistemului neuro-endocrin. Acesta reglează pe cale reflexă și ajustează la necesități atât mecanismele chimice producătoare de căldură, cât și pe cele fizice de deperdiție calorică, cu participarea creierului, măduvei spinării și glandelor cu secreție internă. Funcționând ca un termostat reglabil, organismul uman reacționează atât la variațiile termice exogene, cât și la dereglările de cauză endogenă ale temperaturii centrale în două principale moduri: voluntar și reflex.

Prima modalitate o constituie reacțiile conștiente și activitățile comportamentale care urmăresc minimalizarea variațiilor termice ale mediului prin acțiuni voluntare, de tipul deplasării de la un climat la altul, utilizarea diverselor surse de încălzire sau răcire, climatizarea aerului din locuințe, îmbrăcăminte adecvată etc. Deși reduc influențele brutale ale temperaturii ambiante, aceste reacții comportamentale nu sunt suficiente pentru a asigura echilibrul termic la om. De aceea a apărut necesitatea intervenției mecanismelor de autoreglare reflexă, ca modalitate fundamentală de reglare a temperaturii corporale. Aceasta este o achiziție mai recentă în scara filogenetică, prezentă numai la păsări și mamifere. La om, în lipsa blănii și a penajului, s-a dezvoltat și perfecționat un mecanism complex de termoreglare, care permite modificări mici (de sub 1°C) ale temperaturii centrale, în ciuda marilor variații termice ale mediului înconjurător.

Dintre factorii climatici care solicită procesele reflexe termoreglatoare, mai importanți sunt: temperatura, umiditatea și mișcarea aerului, precum și temperatura corpurilor solide sau lichide înconjurătoare. În timp ce umiditatea crescută limitează deperdiția de căldură prin evaporare, vântul rece o intensifică. Orice factor exogen sau endogen care amenință echilibrul caloric determină din partea organismului reacții compensatoare neuro-endocrino-metabolice de o mare precizie, în vederea restabilirii balanței termice și menținerii sale în limite constante normale.

Ca orice act reflex, reacțiile termogenetice sau termolitice compensatoare au la bază arcuri reflexe complexe, formate din termoreceptori periferici și centrali, căi nervoase aferente, centri termoreglatori și căi eferente somato-vegetativo-endocrine. În esență, este vorba de stimularea predominant directă sau reflexă a centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior sau a centrilor termolitici din hipotalamusul anterior (fig. 595), urmată de reacții producătoare sau de pierdere a energiei calorice pe trei căi principale: somatică, vegetativă și endocrină.

Reacțiile somatice sunt reprezentate de modificările tonusului și contractilității musculare. Frigul, de exemplu, provoacă într-un prim mo-

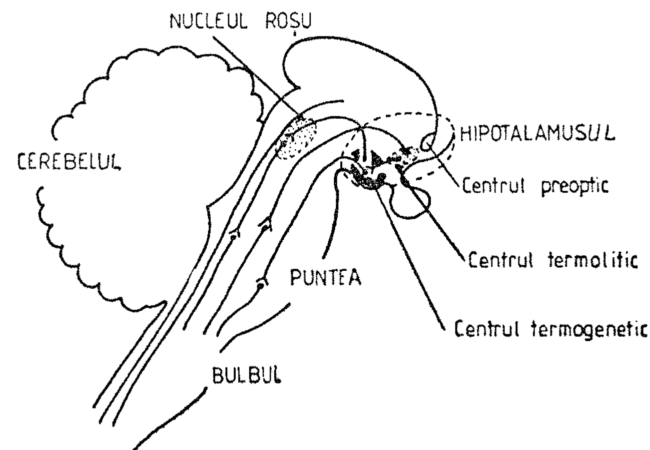


Fig. 595. Centrii termogenetici și termolitici hipotalamici.

ment creșterea tonusului muscular, urmată de contracții musculare involuntare, sub formă de frison, ca modalități de intensificare a proceselor termogenetice. Frisonul termic se produce ca urmare a excitării neuronilor motori medulari de către nucleul roșu din mezencefal, stimulat, la rândul său, de centrii termogenetici din hipotalamusul posterior. Pe această cale, contracțiile musculare din frisonul termic realizează în scurt timp creșterea temperaturii corporale cu 3—4°C. Activitatea musculară voluntară este cea de-a doua manifestare somatică care contribuie la activarea proceselor termogenetice generatoare de căldură.

Componenta vegetativă realizează adaptarea circulației pielii și secreției sudorale la necesitățile locale și generale ale termoreglării. Pierderea de căldură prin procesele fizice de conducție, convecție, iradiere și evaporare este direct proporțională cu fluxul sanguin cutanat. De intensitatea reacțiilor vasomotorii la nivelul pielii depind atât aportul de căldură la suprafața corpului, cât și secreția sudorală. Fenomenele de predominanță simpatică provocate de frig, ca urmare a stimulării reflexe a centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior, reduc, prin vasoconstricția periferică, aportul de sânge la periferie și pierderile de căldură prin conducție, convecție și, mai ales, iradiere (fig. 596).

Creșterea rezistenței vasculare cutanate stă la baza reacției presoare produse de „testul presor la rece".

Când temperatura unei zone cutanate limitate scade sub +15°C, constricția inițială a vaselor este urmată de vasodilatație paradoxală, ca mecanism local de protecție tisulară contra pericolului de răcire excesivă și ischemiere a teritoriului respectiv.

La rândul lor, reacțiile parasimpatice induse de excitarea centrilor termolitici din hipotalamusul anterior determină vasodilatație și secreție

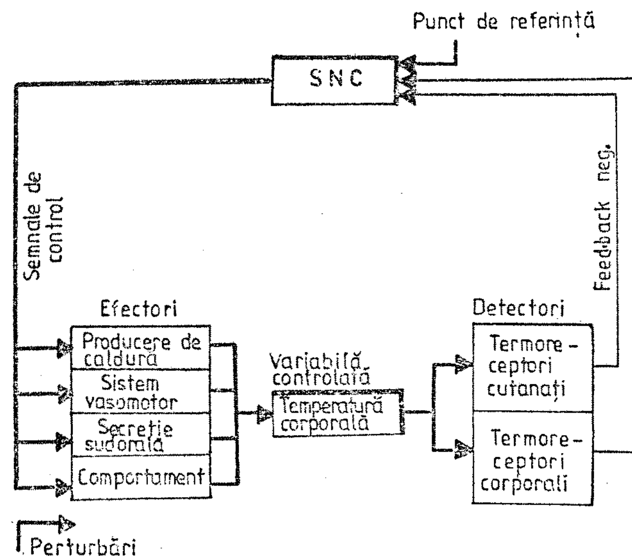


Fig. 596. Autoreglarea temperaturii corporale prin reacții compensatoare de *feed-back*.

sudorală, în vederea intensificării proceselor fizice de deperdiție a căldurii prin iradiere și, respectiv, evaporare. Debitul sanguin cutanat crește de la 12—15 ml până la 50 sau chiar 100 ml/min/100 g piele.

Veriga endocrină participă mai ales la producerea reacțiilor termogenetice determinate de frig prin intermediul complexului hipotalamo-hipofizar, al glandelor suprarenale și tiroidei, subordonate acestuia. Frigul activează atât secreția de hormoni tiroidieni și corticosuprarenali, cât și de adrenalină medulosuprarenală. În timp ce hormonii tiroidieni și adrenalina intensifică termogeneza și diminuează termoliza, hormonii glucocorticoizi activează reacțiile chimice de gluconeogeneză necesare producerii de căldură. Astfel, efectele prompte ale reglării nervoase sunt potențate și prelungite în timp de componenta hormonală, în funcție de necesitățile reglării termice.

Cunoașterea *mecanismelor de adaptare la frig* a constituit subiectul a numeroase studii efectuate fie pe modele animale (cel mai frecvent pe șobolanul de laborator) sau, în cadrul unei expediții, pe populații umane expuse în mod natural la frig în Arctica, Antarctica, Australia și deșertul Kalahari. *La animalele* menținute mai multe săptămâni la temperaturi sub 5°C este caracteristică o creștere a secreției de adrenalină și noradrenalină. Cortexul suprarenal este stimulat consecutiv stresului provocat de scăderea în greutate și de tremurături. Concentrația

plasmatică a noradrenalinei rămâne crescută pe toată durata menținerii în condiții de frig. S-a demonstrat că la șobolanii menținuți în frig câteva săptămâni, tremurăturile încetează când animalele prezintă o temperatură internă normală. Acest proces este consecința creșterii capacității termogenetice a țesutului adipos brun, mediată de sistemul nervos simpatic. Prin injectarea zilnică de noradrenalină la animalele neexpuse la frig se creează o rezistență a acestora la temperaturi scăzute, fapt care probează rolul sistemului nervos simpatic în adaptarea la frig.

O serie de cercetări recente pot avea implicații în cunoașterea procesului adaptării la frig. Astfel, cultivând *in vitro* celule de mamifere, acestea devin foarte rezistente la frig dacă sunt expuse în prealabil, pentru o perioadă scurtă de timp, la temperaturi crescute (până la 41°C). În producerea acestei rezistențe sunt implicate proteinele de șoc termic *(heat shock proteins)*, în mod particular proteina de 70 kDa. Creșterea sintezei acestor proteine constituie un răspuns nespecific, de stres, deoarece a fost observată ca o consecință a unor agenți stresanți diverși ca, de exemplu, hipoxia.

Datele obținute pe animale sau pe culturi de țesuturi pot fi utile în explicarea mecanismelor de adaptare la mediu hipotermic ale omului, expus la frig din cauza climei, ori din motive profesionale. Declanșarea activării țesutului adipos brun sub acțiunea frigului nu a fost însă demonstrată. Activarea este discretă sau lipsește, probabil și datorită faptului că expunerea la frig trebuie să aibă o durată suficientă. De aceea, s-a sugerat că, la om, diminuarea disconfortului și a tremurăturilor este indusă și de obișnuință *(habituation)*, care este controlată central printr-un reflex condiționat negativ. Se afirmă că dacă organismul este expus la frig moderat, pentru perioade variate de timp, „învață" că situația nu este periculoasă. Experimental, s-a demonstrat că o creștere a temperaturii în vecinătatea măduvei spinării, în particular la nivelul țesutului brun interscapular, previne activarea receptorilor spinali pentru frig și abolește tremurăturile. Rezultă că, prin termogeneza crescută, țesutul adipos brun ar bloca stimularea la frig a receptorilor spinali.

21.3.3. FACTORII DE APĂRARE CONTRA FRIGULUI ȘI CĂLDURII

Atât menținerea temperaturii corporale normale, cât și lupta contra frigului sau căldurii se realizează prin reacții neuro-endocrino-metabolice conjugate, de creștere sau scădere a producerii de căldură, întregite de ajustări corespunzătoare ale pierderilor calorice.

Dintre factorii climatici producători de asemenea reacții indispensabile termoreglării fac parte:

— temperatura mediului ambiant superioară sau inferioară celei de confort termic, ca stimulant al termoreceptorilor cutanați la cald și rece;

— umiditatea aerului, ca factor ce limitează deperdiția de căldură prin evaporare;

— viteza vântului, ca factor de primenire a păturii de aer la suprafaţa corpului şi de intensificare a pierderilor de căldură prin evaporare;

— temperatura corpurilor înconjurătoare, ca factor de intensificare a pierderilor sau captării de căldură.

Tendinţa la scădere a temperaturii nucleului central al corpului uman determinată de frig sau de reducerea proceselor termogenetice este contracarată prin reacţii neuro-reflexe inverse, de intensificare a termoproducţiei dublate de inhibarea reacţiilor termolitice.

În general, organismul se apără contra frigului prin:

— vasoconstricţie în teritoriul cutanat, pentru a reduce pierderile calorice prin iradiere, conducţie şi convecţie;

— scăderea secreţiei sudorale, în vederea diminuării pierderii de căldură prin evaporare şi conservării sale la nivelul nucleului termic central al organismului;

— activarea proceselor metabolice celulare pe cale nervoasă (frisonul termic, activitatea musculară voluntară) şi endocrină, ca principale modalităţi de intensificare a reacţiilor termogenetice;

— ingestia de alimente calorigene (băuturi calde, bogate în hidrocarbonate, grăsimi etc.);

— participarea paniculului adipos subcutanat, rău conducător de căldură, cu rol de manta biologică;

— participarea îmbrăcămintei şi a încălţămintei, ca sisteme vestimentare protectoare contra pierderilor de căldură endogenă.

Dacă îmbrăcămintea obişnuită reduce la jumătate deperdiţia calorică a subiectului dezbrăcat, aceasta scade de 6 ori în cazul unui costum arctic. Umezeala compromite rolul protector al îmbrăcămintei şi încălţămintei. Locul stratului izolator de aer fiind luat de apă, prevăzută cu conductibilitate mare pentru căldură, pierderile calorice cresc de aproape 20 de ori. De aceea, îmbrăcămintea şi încălţămintea umede sau îmbibate cu transpiraţie îşi pierd capacitatea protectoare contra pierderilor de căldură.

La rândul său, tendinţa de creştere a temperaturii corporale produsă de temperatura ridicată a mediului ambiant sau de către termoproducţia crescută, determină reacţii de sens invers celor care au provocat-o. Acestea sunt reprezentate de:

— vasodilataţie periferică, activatoare a pierderii de căldură prin iradiere, convecţie şi conducţie cutanată;

— sudaţie şi evaporare crescută;

— termogeneză redusă, realizată prin diminuarea activităţii musculare până la repaus total;

— reducerea ingestiei de alimente calorigene şi folosirea de băuturi reci;

— răcirea mediului ambiant şi primenirea păturii de aer în contact cu pielea prin ventilaţie;

— îmbrăcăminte sumară pentru a reduce reţinerea de căldură.

Un rol modest revine polipneei termice la om.

Rezultă că atât lupta contra frigului, cât şi reacţiile de apărare contra căldurii solicită ambele procese termoreglatoare.

Frigul activează reacţiile termogenetice şi, concomitent, inhibă procesele termolitice şi, invers, căldura intensifică termoliza şi inhibă termogeneza.

21.4. EFECTELE FIZIOLOGICE ALE ALTITUDINII

Termenul de altitudine se referă la distanţa pe verticală măsurată în metri, în raport cu nivelul mării. Principala modificare luată în considerare, ca urmare a creşterii altitudinii, este diminuarea presiunii atmosferice. De la 760 mm coloană mercur, sau torr (valoare care, conform noului sistem internaţional de unităţi de măsură, trebuie convertită în kilopascali — kPa, prin multiplicarea cu un factor de conversie de 0,1333). Faţă de nivelul mării, presiunea atmosferică diminuează pe măsura creşterii altitudinii. Astfel, la 3 000 de metri, altitudinea scade la 550 mmHg, consecutiv diminuării concentraţiei oxigenului (21% din aer) de la 159 mm, la nivelul mării, la numai 110 mm, la 3 000 m altitudine. Scăderea presiunii atmosferice funcţie de creşterea altitudinii nu este liniară şi convenţional se consideră că la fiecare 6 000 de metri ea se reduce la jumătate. Se poate admite o depresiune de circa 1 mmHg pentru 10 m altitudine, dar această scădere este tot mai redusă pe măsura creşterii altitudinii. Frecvent, se ia în considerare, pentru caracterizarea efectului altitudinii asupra organismului uman, în mod simplist, doar faptul că scăderea presiunii aerului, respectiv a oxigenului, antrenează o creştere a schimburilor gazoase între aerul ambiant şi plămâni. În realitate, la altitudini importante se modifică, concomitent cu presiunea atmosferică, şi alţi factori ce nu trebuie ignoraţi: temperatura, curenţii de aer, radiaţiile, umiditatea aerului etc. Dispariţia vegetaţiei de la o anumită înălţime nu este consecinţa factorului barometric, ci a scăderii temperaturii.

Pe de altă parte, viaţa la altitudini mari este condiţionată nu numai de proprietăţile particulare ale atmosferei, dar şi de caracteristicile terenului, care obligă la eforturi fizice deosebite. Oboseala fizică va rezulta din interacţiunea terenului şi a factorilor atmosferici, îndeosebi reducerea presiunii oxigenului, solicitând mecanismele homeostazice ale organismului şi având drept consecinţă realizarea, uneori, a unor adaptări remarcabile.

Viaţa animală aeriană este adaptată în majoritatea cazurilor unor presiuni barometrice cuprinse între 760 şi 600 mmHg (0—1 100 m), totuşi mai mult de 10 milioane de oameni trăiesc la altitudini de circa 4 000 m, iar viaţă există şi pe Everest, la peste 8 000 m. Satul Cero de Pasco din Bolivia se află la 5 000 de metri altitudine şi ţăranii acestei colectivităţi sunt perfect adaptaţi. Mai multe civilizaţii străvechi s-au dezvoltat la altitudini importante, îndeosebi în zona de Nord a Americii

de Sud. În prezent, există populaţii ce prezintă un nomadism ciclic: ţăranii aborigeni instalaţi la periferiile marilor oraşe din America de Sud revin la altitudine în momentul strângerii recoltei, adaptarea pe care o posedă permiţându-le reintegrarea episodică în mediul ecologic pe care l-au abandonat. Raportul oamenilor din Anzii Cordilieri cu mediul este foarte strâns, la înălţimile respective existând în flora spontană plantele cele mai bogate în fier, ce contribuie la creşterea conţinutului de hemoglobină din sânge.

În esenţă, modificările fiziologice produse de altitudine trebuie descrise luând în considerare două alternative: (*a*) *expunerea acută* a organismului la înălţimi mari; (*b*) *expunerea cronică* consecutivă locuirii un timp îndelungat la altitudine mare. Pentru prima alternativă se preferă studiile experimentale în laborator, în timp ce în cazul expunerii cronice datele cele mai importante se obţin prin investigarea populaţiilor umane care au trăit sau mai trăiesc încă la înălţimi mari, în diferite zone ale globului.

21.4.1. EFECTELE EXPUNERII ACUTE

În cazul expunerii acute, fenomenele care apar sunt definite cu expresia comună „rău de altitudine", exprimate subiectiv prin cefalee, greaţă, astenie, somnolenţă, modificări ale respiraţiei şi circulaţiei, iar, dacă ascensiunea continuă, chiar sincopă şi moarte. Există o mare variabilitate individuală, ce depinde de adaptare, de efortul fizic, de starea fizică, temperatura ambiantă etc. Deoarece ascensiunile pe munţi se efectuează, de obicei, prin purtarea în spate a unei greutăţi de 10—15 kg, fenomenele de rău de munte apar mai repede decât răul de avion, unde nu se depune efort fizic. Curios este faptul că răul de munte apare, de exemplu, în Alpi, la o altitudine mai joasă decât în Anzii Cordilieri sau Himalaia, fenomen corelat parţial cu limita zăpezilor continue. În general, omul şi animalele suportă mai uşor creşterea presiunii decât reducerea acesteia.

Rezultatul fiziologic unic al expunerii la mare altitudine este hipoxia, ce va crea un deficit de energie, parţial limitat prin creşterea în organism a producţiei pe calea metabolismului anaerob. Mecanismele homeostazice ale organismului intervin pentru corectarea hipoxiei, combaterea acesteia realizându-se prin modificări respiratorii, cardio-vasculare, sanguine, urinare, ale forţei musculare, ale termogenezei, reacţii psihice şi senzoriale.

Modificările respiratorii constau în creşterea ventilaţiei pulmonare, prin mărirea frecvenţei respiraţiei. E. Pora observă că la iepuri respiraţia este polipneică până la o depresiune barometrică echivalentă cu cea de la 9 000 m altitudine, pentru ca apoi să devină oligopneică. Odată cu creşterea frecvenţei respiratorii, capacitatea vitală scade, din cauza ridicării diafragmului în urma destinderii gazelor intestinale. Ca urmare, debitul respirator nu se modifică prea mult. În literatură se confirmă o creştere sistematică a aerului respirator, dar, în ceea ce priveşte capacitatea vitală, datele sunt contradictorii.

În cadrul modificărilor cardio-vasculare este certă tahicardia însoţită de o mărire a presiunii arteriale sistolice şi diastolice. Se accentuează circulaţia periferică, atât prin dilatarea capilarelor, cât şi prin deschiderea unor capilare de rezervă.

Viteza sângelui în capilare poate scădea, favorizându-se astfel oxigenarea tisulară. S-a pus în evidenţă o redistribuţie a fluxului sanguin ce favorizează creierul şi inima.

Modificările sanguine se exprimă în primul rând prin creşterea numărului de eritrocite, detectabilă chiar şi în urma unei ascensiuni de câteva ore. Aceasta este consecinţa eliberării hematiilor din rezervele organismului şi a unei deshidratări paralele a sângelui, dar nu durează decât câteva zile după revenirea la joasă altitudine. O hiperglobulie adevărată şi stabilă presupune accelerarea hematopoiezei, posibilă doar în câteva săptămâni. În consecinţă, poliglobuliile se constată la subiecţii adaptaţi după rămânerea un timp îndelungat la altitudini crescute.

Ca urmare a rarefierii aerului, deşi oxigenul se află tot în proporţie de 21% în aerul total la o înălţime de 250 m şi o presiune atmosferică de 650 mmHg, presiunea oxigenului este de numai 136 mmHg; la 2 750 m şi o presiune barometrică de 550, presiunea O_2 este de numai 115 mmHg, pe când la 4 170 m înălţime şi o presiune de 450 mmHg, tensiunea oxigenului scade la numai 94 mmHg. Deoarece saturarea hemoglobinei cu oxigen depinde de presiunea oxigenului în aerul inspirat, rezultă că, proporţional cu creşterea înălţimii la care se află organismul, scade cantitatea de oxihemoglobină. În consecinţă, ca o reacţie homeostazică imediată, se produce mobilizarea globulelor roşii din organele de rezervă, mărindu-se astfel cantitatea de oxigen fixată. La o depresiune atmosferică avansată, cantitatea necesară de oxigen nu se mai poate fixa nici prin acest mecanism şi, ca urmare, apar fenomenele de hipoxie sau asfixie, care determină simptomatologia răului de altitudine. O adaptare, pusă în evidenţă recent, constă în modificarea porţiunii abrupte a curbei de disociere a oxihemoglobinei, favorizându-se astfel eliberarea oxigenului la nivelul capilarelor.

Prin eliminarea mai intensă de CO_2, deşi tendinţa de alcalinizare a sângelui este compensată prin creşterea hemoglobinei şi a cantităţii de oxigen fixat de sânge, pH-ul sanguin este uşor alcalin. La altitudine, consumul de oxigen la nivel tisular scade, îndeosebi dacă se depune şi un efort. De exemplu, la 2 900 m consumul de oxigen se reduce cu 16—36%, iar la 3 600 m, cu 35—67%, în raport cu consumul de la 275 m (după Forrer, citat de E. Pora). În aceste condiţii, cu toate mecanismele de adaptare, se ajunge la o hipoxie progresivă.

Modificările de la nivelul aparatului excretor nu sunt bine cunoscute şi depind de celelalte variaţii: oligurie, consecutiv transpiraţiei accentuate, glicozurie, ca urmare a hiperglicemiei. Ele depind de regimul alimentar al subiectului.

Capacitatea de efort muscular scade cu altitudinea. Modificările termogenezei constituie subiect de controverse, acceptându-se, în general, că lipsa de oxigen, prin polipneea consecutivă, creşte evaporarea

la nivelul tractului respirator, la care se adaugă transpirația, precum și temperatura redusă a mediului ambiant la altitudini mari.

Efectele hipoxiei asupra sistemului nervos se exprimă la nivelul creierului pe plan psihic (intelectual și comportamental), senzorial, motor, iar în hipoxia severă are loc o afectare a funcțiilor măduvei spinării și a nervilor periferici. Barcroft compară efectele hipoxiei acute cu cele ale intoxicației alcoolice. Starea de euforie acompaniată de o satisfacție exagerată reprezintă efectul insidios al hipoxiei, explicat probabil prin reducerea controlului scoarței asupra centrilor subcorticali. Reducerea discernământului critic și a inițiativei reprezintă cea mai caracteristică manifestare cerebrală a hipoxiei. Memoria pe termen scurt este afectată și această perturbare a memorizării evenimentelor recente a dus la supoziția unei similitudini cu alterările consecutive reducerii fluxului sanguin cerebral la vârstnici.

Efectele hipoxiei la nivelul organelor senzoriale sunt foarte variate. Sensibilitatea la lumină este prima funcție fiziologică a cărei reducere se obiectivează cu creșterea altitudinii. Alte tulburări vizuale induse de hipoxie constau în scăderea capacității de apreciere a distanțelor, afectarea câmpului vizual, a acomodării și convergenței. Acțiunea hipoxiei s-ar exercita asupra proceselor fotochimice retiniene, la nivelul sinapselor retiniene, ca și în centrii corticali de proiecție a căilor vizuale. Tulburările vizuale devin obiectivabile de la o înălțime de 2 000 m.

Comparativ, funcția auditivă este mai rezistentă, constatându-se o reducere moderată a acuității auditive abia la altitudini de peste 4 000 m. Modul de acțiune a hipoxiei în acest caz nu este clarificat. Informațiile reduse referitoare la alte funcții senzoriale probează o afectare nesemnificativă a acestora.

Perturbări ale controlului neuro-muscular, exprimate prin tremurături și creștere a răspunsurilor reflexe clasice, apar la peste 3 000 m, interpretate ca o creștere a excitabilității neuro-musculare asociată cu alcaloza produsă prin hiperventilație. La depresiuni corespunzătoare unor altitudini de peste 6 500 m, tulburările se accentuează, astfel încât, la animalele de laborator apar, la altitudini simulate de peste 13 000 m, convulsii tonico-clonice. Cauza acestor convulsii nu este clară, presupunându-se că deficitul hipoxic accentuat de la nivel cerebral provoacă alterări ale depolarizării membranelor neuronale, cu o descărcare neuronală intensă, comparabile cu cele din șocul electroconvulsiv și medicamentos prin feniltetrazol (metrazol).

Efectele hipoxiei de altitudine se exprimă și la nivelul sistemului nervos autonom, ceea ce explică unele tulburări de la nivelul tractului gastro-intestinal și de la nivel renal.

Există și un *răspuns patologic* în expunerea acută la altitudine, exprimat prin răul acut de munte, caracterizat printr-o mare variabilitate de simptome. Cel mai frecvent el se exprimă prin cefalee, anorexie, greață, vomă, dispnee și insomnie, la care se pot adăuga o sensibilitate crescută la frig, vertije, palpitații, inabilitate de concentrare, alterări ale discernământului, dureri toracice, rinoree și o varietate de tulburări neurologice.

Rapiditatea apariției simptomelor variază cu rata de ascensiune, altitudinea atinsă (uneori chiar sub 2 000 m), precum și cu variabilitatea individuală. Patogeneza răului acut de munte rămâne obscură, fiind din nou invocate hipoxia și alcaloza produsă prin hiperventilație. Un accident major îl reprezintă edemul pulmonar acut, descris inițial ca o pneumonie. Studii clinice și experimentale recente explică procesul patologic ca o consecință a creșterii presiunii capilare pulmonare și a permeabilității capilare de la acest nivel, ceea ce provoacă trecerea intraalveolară a proteinelor plasmatice. Fenomenul debutează prin asocierea hipoxiei cu o creștere a volumului de sânge intrapulmonar însoțită de vasoconstricție pulmonară.

21.4.2. EFECTELE EXPUNERII CRONICE

Expunerea cronică la altitudine conduce la mecanisme de adaptare remarcabile. Pentru diferențierea adaptării organismului la diferiți factori de mediu s-a propus o disjuncție de termeni. Astfel, cuvântul aclimatizare este utilizat cu referire la adaptarea la mai mulți factori de mediu (presiune barometrică, frig, secetă, radiații etc.), pentru ca termenul *aclimatare* să se refere la reglarea homeostaziei, la un anumit factor de mediu (de exemplu, scăderea presiunii oxigenului). *Adaptarea* definește modificările genetice produse la generații succesive de organisme expuse la medii cu factori particulari modificați și perpetuate prin selecție naturală.

La începutul acestui capitol am menționat câteva exemple remarcabile de adaptare la altitudine. Multă vreme, fenomenul cercetat aproape exclusiv în acest caz a fost poliglobulia. Astfel, Viault, prin autoobservație, a constatat că în timp ce la Lima (țărmul Pacificului) avea 5 000 000 de hematii pe mm^3, la 30 de zile după o ascensiune în zona lacului Titicaca (6 550 m) avea în sânge un număr de 8 000 000 de eritrocite pe mm^3. În realitate, adaptarea la altitudine mare este un fenomen mult mai amplu și, de aceea, vom examina succint ansamblul de modificări homeostazice produse în acest caz.

La nivelul aparatului respirator, fenomenul major constă în creșterea presiunii alveolare a O_2 și reducerea aceleiași presiuni în cazul CO_2, rezultând astfel o creștere a conținutului în O_2 în sângele arterial.

La nivelul aparatului cardio-vascular, tahicardia inițială dispare în câteva luni, apoi se produce o adaptare comparabilă cu cea din efortul fizic, exprimată prin creșterea presiunii în arterele pulmonare și un grad de hipertrofie ventriculară dreaptă; la nivelul sângelui, în afara poliglobuliei, se constată o creștere a concentrației hemoglobinei, prin scăderea volumului plasmatic și fără modificări de volum ale globulelor roșii. Persistă modificarea curbei de disociere a oxihemoglobinei, menționată anterior în cazul expunerii acute. S-a mai relevat și o creștere a producției de eritropoietină renală, cu stimularea consecutivă a măduvei hema-

togene, rezultând în final o mărire a hematocritului. Ca urmare, se produce o creştere a vâscozităţii sângelui, iar, compensator, deoarece circulaţia oxigenului în acest caz este obstrucţionată, creşte densitatea capilarelor în numeroase organe şi, în primul rând, la nivelul creierului, inimii şi muşchilor scheletici. Factorii hemodinamici devin, astfel, un element important în adaptarea la mare altitudine.

Modificările mai subtile, celulare, sunt subiectul unor puternice controverse, rezultatele discordante explicându-se şi prin neuniformitatea metodelor de cercetare utilizate. Barbashova este unul din cei mai convinşi susţinători ai faptului că singurele modificări de la nivelul sistemelor respirator, cardio-vascular şi de la nivelul sângelui nu pot explica adaptarea organismului la înălţimi mari. Ea împarte, de aceea, mecanismele adaptative în două categorii:

a) „lupta pentru oxigen", exprimată prin modificări celulare, cum ar fi creşterea concentraţiei de mioglobină şi a activităţii enzimelor oxidative;

b) „adaptarea la hipoxie", în care se includ scăderea consumului celular de oxigen, creşterea producţiei de energie prin glicoliză anaerobă şi o „creştere a rezistenţei ţesuturilor" nespecifice.

Adaptarea celulară implică, deci, intervenţia a trei factori: mioglobina, metabolismul aerob şi metabolismul anaerob. Datele obţinute până în prezent în acest sens nu sunt complete, dar se întrevede că modificările celulare reprezintă un determinant major al tipului de adaptare pe care îl prezentăm.

Studii interesante au fost efectuate prin urmărirea evoluţiei adaptării la altitudine a descendenţilor din părinţi deja adaptaţi, comparativ cu subiecţi descendenţi din părinţi care au trăit în regiunile de şes. Prin urmărirea celui mai reproductibil indice al capacităţii metabolismului aerob, captarea maximă de CO_2 pe minut, s-a constatat creşterea semnificativă a acestuia doar la cel de-al doilea lot. Alte probe experimentale demonstrează existenţa unor modificări vasculare şi a adaptării celulare la persoanele care, deşi locuiesc în zone cu altitudine redusă, beneficiază de o adaptare rapidă la înălţime, ca urmare a unor caracteristici transmise ereditar.

Devenită o problemă de cercetare importantă, ca urmare a evoluţiei demografice, adaptarea la altitudini mari conţine încă multe necunoscute, îndeosebi la nivel celular şi subcelular.

21.5. DATE ACTUALE DE FIZIOLOGIE AEROSPAŢIALĂ

Aspiraţia din totdeauna a omului de a cunoaşte cosmosul, exprimată în celebrele mituri ale lui Icar şi Dedal, este în curs de realizare, cu toate dificultăţile sale. De la primul zbor spaţial al omului, la 12 aprilie 1961, au urmat altele, iar primii paşi ai omului pe lună, la 21 iulie 1969, au deschis o nouă etapă în cucerirea spaţiului cosmic. Reuşita acestor ex-

pediţii a fost rezultatul unui număr considerabil de lucrări preparatorii efectuate în laboratoare sau în spaţiu. S-a demonstrat, astfel, posibilitatea supravieţuirii organismelor într-un mediu cu factori ce diferă radical faţă de condiţiile de viaţă de pe pământ. Concomitent, ca urmare a efortului tehnologic de mare anvergură, s-au obţinut progrese de mare interes în mai multe domenii ale ştiinţelor şi, în mod particular, în fiziologie şi medicină, cu unele repercusiuni neprevăzute chiar la nivelul cercetării fundamentale. În ceea ce priveşte zborurile în atmosferă, ele au devenit o realitate cotidiană, în competiţie cu celelalte mijloace de transport.

Din toate acestea decurge interesul larg al datelor de fiziologie, uneori la frontiera cu fiziopatologia — îndeosebi în cazul zborurilor cosmice, referitoare la comportarea organismului uman în cazul deplasării sale prin intermediul unor vehicule, la altitudini importante. În continuare, vom dezvolta următoarele aspecte:

— date sintetice asupra atmosferei terestre;

— probleme de fiziologie ale zborului în atmosferă;

— aspecte actuale de fiziologie şi fiziopatologie cosmonautică.

21.5.1. DATE SINTETICE ASUPRA ATMOSFEREI TERESTRE

Prin denumirea de atmosferă se desemnează învelişul alcătuit din gaze (în cea mai mare parte) şi vapori care înconjură globul terestru. Atmosfera este un fluid în mişcare, ca urmare ea poate fi descrisă după legile mecanicii fluidelor şi ale termodinamicii ce permit studiul mişcărilor atmosferice şi, într-o oarecare măsură, evoluţia sa. Ansamblul constituit din globul terestru şi atmosferă se comportă asemenea unei maşini termice complexe, ce posedă surse calde şi surse reci, între care temperatura variază continuu. Într-o primă aproximaţie, se poate admite că o sursă caldă unică se află între tropice, fiecare regiune polară constituind o sursă rece. Mişcările atmosferei asigură schimburi termice între aceste zone. Ele asigură astfel un anumit echilibru, limitând variaţiile de temperatură funcţie de sezoane şi de succesiunea zi-noapte. Atmosfera terestră, indispensabilă prin ea însăşi vieţii animale şi vegetale, intervine şi prin această continuă variaţie, solicitând mereu mecanismele homeostazice ale organismului.

Frontiera atmosferei „omogene" se situează la circa 8 km de suprafaţa pământului. Componentele atmosferei, gaze şi vapori, sunt menţinute datorită forţei de atracţie gravitaţională a pământului. Deoarece forţa de gravitaţie descreşte cu pătratul distanţei faţă de centrul pământului, densitatea atmosferei, din care rezultă presiunea atmosferică, descreşte după o curbă exponenţială. La aproximativ 5,5 km, presiunea se reduce la jumătate faţă de nivelul mării, la 11 km — la un sfert, iar la 32 km devine abia 1/100 din aceasta. În ciuda acestei scăderi importante a presiunii, actualmente se consideră că atmosfera există ca un strat continuu până la înălţimea de 1 000 km. În funcţie de o serie de criterii

fizice, atmosfera prezintă trei mari subdiviziuni: (1) *troposfera*, extinsă până la aproximativ 10 km de scoarța terestră, cu variații dependente de sezon și altitudine. Este caracterizată prin descreșterea temperaturii cu altitudinea (—1°C/100 m), umiditate variabilă, formare de nori asociată cu o mișcare importantă a aerului pe verticală și orizontală; (2) *stratosfera*, care este izotermă (—55°C) între 11 și 30 km, apoi, până la 50 km, temperatura crește din nou, prin interacțiunea dintre radiațiile ultraviolete și ozon, după care, între 50—80 km, temperatura ajunge la —35°C; (3) *ionosfera*, situată de la 80 la 700 km, este alcătuită din particule de gaz bombardate intens de radiațiile ultraviolete cu lungime de undă redusă, fiind, de aceea, complet ionizată. În ionosferă, temperatura crește progresiv până la 1 000°C la 700 km; această temperatură se referă la energia cinetică mare a moleculelor ionizate, dar, ținând seama de extrem de slaba densitate a particulelor, ea nu corespunde căldurii în sensul convențional al cuvântului.

Compoziția atmosferei rezultă dintr-un amestec de gaze conținând particule lichide și solide în suspensie. Constituenții aerului atmosferic se pot clasifica în două categorii: (1) cu caracter permanent, fie prin stabilitatea extremă a stării lor chimice (de exemplu, neonul), fie prin constanța concentrației (de exemplu, azotul); (2) cu caracter variabil, ce apar în atmosferă numai în cursul unui ciclu consecutiv căruia i se modifică faza (de exemplu, vaporii de apă) sau de natură chimică (ozonul, format prin acțiunea fotochimică a radiației solare asupra O_2).

Din punct de vedere termodinamic, meteorologii consideră aerul atmosferic ca un amestec de două gaze: aerul sec și vaporii de apă. Compoziția aerului sec este prezentată în tabelul XLII.

TABELUL XLII

Compoziția aerului sec

Gazul constituent	*Volume (%)*	*Mase moleculare*
Azot (N_2)	78,09	28,016
Oxigen (O_2)	20,95	32,000
Argon (A)	0,93	39,944
Bioxid de carbon (CO_2)	0,03	44,010
Neon (Ne)	$1{,}8 \cdot 10^{-3}$	20,183
Heliu (He)	$5{,}24 \cdot 10^{-4}$	4,003
Krypton (Kr)	$1{,}0 \cdot 10^{-4}$	83,070
Hidrogen (H_2)	$5{,}0 \cdot 10^{-5}$	2,016
Xenon (Xe)	$8{,}0 \cdot 10^{-6}$	131,300
Ozon (O_2)	$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	48,000
Radon (R)	$6{,}0 \cdot 10^{-18}$	222,000

Compoziția aerului sec poate fi considerată constantă până la 80 km altitudine. La peste 80 km, producția de oxigen atomic, prin fotodisociere, poate provoca schimbări de compoziție importante.

Pe baza acestor modificări de compoziție ale aerului pe verticală, atmosfera este divizată în *homosferă*, până la 80 km, și *heterosferă*, la peste 80 km altitudine.

Conținutul aerului în vapori de apă variază foarte mult pe glob, de la 0,1% în Siberia, la 5% în regiunile maritime ecuatoriale. Ca urmare, s-au introdus diferiți parametri ce cuantifică umiditatea.

21.5.2. PROBLEME FIZIOLOGICE ALE ZBORULUI ÎN ATMOSFERĂ

Dezvoltarea transportului pe calea aerului transformă studiul modificărilor din organism în timpul zborului cu avionul într-o problemă curentă de fiziologie ambientală.

Principala problemă pe care o ridică zborul în avion este, ca urmare a altitudinii de zbor, reducerea oxigenului din aer. În acest sens, o serie de aspecte au fost prezentate la subcapitolul referitor la influența altitudinii asupra organismului. Ca urmare, ne vom referi în continuare doar la date strict specifice zborului la altitudine. Pentru definirea deficienței în oxigen a aerului la altitudine s-a propus termenul de aerohipoxie. Scăderea concentrației O_2 în aer se produce conform legii Dalton, după care presiunea barometrică totală este egală cu suma presiunilor parțiale ale tuturor gazelor constituente și implicit ale vaporilor de apă. Ca urmare, presiunea parțială a fiecărui component gazos va rezulta din produsul dintre presiunea barometrică și fracțiunea sa din concentrația totală. De exemplu, pentru oxigen: $PO_2 = P_B \times FO_2$, unde PO_2=presiunea parțială a oxigenului, P_B=presiunea barometrică și F=fracțiunea gazului din concentrația totală. La nivelul mării, presiunea parțială a O_2 în aerul uscat va fi: $PO_2 = 760 \times 0{,}2095 = 150$ mmHg sau torr. Deoarece aerul inspirat pătrunde însă în căile respiratorii încălzit, aproximativ la temperatura organismului, și saturat cu vapori de apă, care exercită o presiune de 47 torr, aceștia vor diminua presiunea barometrică reală. De aceea, PO_2 reală din aerul pătruns în plămâni devine: $PO_2 = (P_B - 47) \times 0{,}2095 = 149$ torr.

Persoanele expuse la altitudine mare își pierd conștiența când PO_2 alveolar se reduce la 30 torr. Aceasta ar corespunde, în realitate, după calculul coeficientului de ventilație, la 4,8 km, ca urmare a creșterii ventilației; frontiera de toleranță sporește la 7 km, câștigându-se astfel 2,2 km în toleranța la altitudine.

Acțiunea CO_2, stimulul dominant al respirației, este redusă în expunerea acută la înălțimi mari, ca urmare a scăderii presiunii sale parțiale. Tot CO_2 provoacă o reducere a fluxului sanguin la nivelul inimii și creierului, accentuând efectele hipoxiei. Din acțiunea contradictorie a hiperventilației cu cea a bioxidului de carbon se produce un compromis fiziologic. Se înțelege astfel de ce nu crește toleranța la înălțime printr-o ventilație suplimentară voluntară, ea interferând o autoreglare fiziologică. Adăugarea în gazul inspirat a unei concentrații controlate de CO_2 ar

trebui să atenueze efectele altitudinii, dar este mai practică o adiție de oxigen.

Cel mai fiziologic mijloc de protecție rămâne adaptarea curbei de disociere a oxihemoglobinei, menționată anterior, ca și redistribuirea sângelui în diferite organe.

Manifestările aerohipoxiei sunt sărace, depinzând de rata de ascensiune, altitudinea finală și durata expunerii. Apare mai întâi o senzație de disconfort, ce poate servi ca semnal de alarmă. Scăderea judecății critice și a autocontrolului, ca și euforia, ori alte manifestări subiective pot fi atenuate prin prevenirea persoanelor de pericol. S-au efectuat foarte mult experimente în barocameră, de către cercetători avizați. Iată câteva rezultate obținute în neurohipoxia creată artificial, corespunzând la o ascensiune de 300 m pe minut, echivalentă zborului cu balonul sau într-un avion fără cabină presurizată sau oxigen: până la 3 km nu se constată modificări respiratorii sau cardio-vasculare, ci doar o diminuare a capacității de învățare și a adaptării la întuneric; între 3 și 5 km începe compensarea fiziologică respiratorie și cardio-vasculară, capacitatea de efort se reduce, descresc performanțele mintale, dar timpii de reacție simpli nu sunt modificați; între 5 și 7 km frecvența cardiacă și cea a respirației cresc, însoțite de cefalee și amețeli, continuate cu apatie și indiferență; reacțiile emoționale sunt variabile, de la euforie la depresiune și atitudini agresive; coordonarea neuro-musculară scade, exprimată clar prin deteriorarea scrisului. Fenomenele pot avansa până la pierderea conștienței; deși altitudinea la care se produce această tulburare majoră este variabilă, pentru majoritatea subiecților ea se situează la 7 km. S-a remarcat rezistența deosebită a persoanelor aclimatizate la viața în localități situate la mari altitudini terestre.

Cel mai eficient remediu pentru suprimarea efectelor neuro-psihice este creșterea PO_2 în aerul inspirat la un nivel apropiat de cel al mării. In acest scop s-au realizat diferite tipuri de măști ce asigură, la nivelul unei piese ce se adaptează în gură, un debit suficient de oxigen, provenit dintr-un rezervor cu capacitatea de 500 ml, atașat la mască. Limita utilizării echipamentului cu oxigen este de circa 12 km. De la acest punct, presiunea barometrică obținută prin utilizarea oxigenului 100% este prea redusă spre a menține o presiune de oxigen la nivel pulmonar care să asigure un minim de siguranță.

Zborurile la altitudini de peste 12 km devin posibile prin presurizarea cabinei de pilotaj, asociată cu utilizarea măștii de oxigen, această soluție fiind valabilă până la 15,2 km. În continuare apar modificări particulare ale mecanicii respiratorii. Dacă, în mod fiziologic, inspirul este activ, efortul depus în mod normal este acum suplinit de regulatorul de oxigen al măștii, pătrunderea gazului provocând destinderea pasivă a plămânilor. Pentru expir însă, în mod normal pasiv, trebuie depuse eforturi considerabile. Mai importante ca efect sunt modificările circulatorii provocate de creșterea presiunii intratoracice, ce se opun returului sângelui venos în torace, crescând astfel presiunea sanguină în inima dreaptă. Ca o adaptare rapidă, crește presiunea arterială, circulația fiind astfel

menținută, dar sporirea cantității de sânge, în scurt timp în tot sistemul venos, nu este tolerată prea mult timp de organism. Presiunea venoasă periferică mai produce trecerea de plasmă în țesuturi, ceea ce conduce la colaps prin reducerea volumului circulator. Ca urmare, frontiera de altitudine a zborurilor cu avionul a fost ridicată până la 30 km, prin utilizarea unor mijloace care să suprime efectele creșterii presiunii intratoracice. În acest scop, se aplică la nivelul toracelui și membrelor o contrapresiune ce se poate obține cu ajutorul unui „combinezon" special. Cercetările modificărilor fiziologice ale funcțiilor respiratorie și cardiovasculară în condițiile amintite au atras atenția asupra unor acțiuni importante, dovedindu-se utile în clinica medicală.

Un alt aspect apărut odată cu extinderea zborurilor cu avionul constă în modificările induse de *decompresiunea hipobarică*. Primele observații certe au fost efectuate de piloți care, în ultimul război mondial, zburau ore întregi, la circa 10 km, în cabine nepresurizate. Ulterior, fenomenul a fost studiat în laboratoare. La altitudine de 11,5 km, 50% din subiecți prezintă simptome de decompresiune, ce dispar la majoritatea după o oră de la revenire la presiune atmosferică, în 30% din cazuri tulburările persistând 2—3 ore. Există o variabilitate individuală, predispoziția crescând la obezi și vârstnici.

În contrast cu aerohipoxia, răul prin decompresiune hipobarică este greu predictibil și cu o expresie polimorfă. Cel mai frecvent apar dureri articulare, cu afectarea motilității. Recompresiunea la altitudine joasă conduce la restabilire completă, dar, după revenirea la altitudine, durerile reapar exact la nivelul acelorași articulații. Mult mai puțin frecvent, dar mai alarmant, este disconfortul respirator, accentuat prin inspir profund și tuse. În unele situații, el poate evolua spre asfixie și colaps. Rareori apar decolorări și „marmorări" la nivelul pielii. Au fost descrise și tulburări neurologice variate: voalarea vederii, defecte ale câmpului vizual, anestezie regională, paralizii selective ale extremităților, toate dispărând rapid după recompresiune. Extrem de rar se poate produce șocul, care impune expunerea subiectului în camere hiperbare cu oxigen.

Explicația fiziologică a acestor tulburări se suprapune într-o măsură cu cea a modificărilor apărute în mediul hiperbaric, existând însă și unele particularități. La presiunea normală, fluidele organismului sunt saturate cu azot și alte gaze inerte, funcție de presiunea parțială din plămâni. Când scade presiunea mediului, saturarea cu azot devine în noile condiții suprasaturare și, în consecință, se tinde la eliminarea excesului de azot prin plămâni. Sunt necesare câteva ore pentru revenirea la noul nivel de saturație și, în plus, rata de îndepărtare a azotului nu este aceeași pentru diferite zone ale organismului. Ca urmare, se formează mici bule de azot, tolerate bine în țesuturi cu o complianță suficientă; dimpotrivă, când mediul nu este elastic, presiunea determinată de bule persistă, poate provoca dureri, leziuni tisulare sau obstrucția curentului sanguin.

În aviația civilă aceste inconveniente se rezolvă prin presurizarea cabinelor cu călători, unde presiunea oxigenului rămâne mereu de mini-

mum 150 mmHg. Se reduc, astfel, la minimum efectele barotraumei, iar răul de avion care apare la unele persoane mai sensibile este, în general, tolerabil.

21.5.3. ASPECTE FIZIOLOGICE ŞI FIZIOPATOLOGICE ÎNTÂLNITE ÎN COSMONAUTICĂ

Problemele fiziologice, uneori la limită cu fiziopatologia, puse de cosmonautică, sunt determinate, în esenţă, de două aspecte: natura mediului extraatmosferic şi dinamica zborului spaţial. Ele nu diferă radical de cele ale aeronauticii, dar pot fi considerate adesea cazuri limită. Părăsind atmosfera terestră, omul nu abandonează doar sursa sa naturală de oxigen, ci şi un veritabil scut protector exercitat de aceasta. Se ştie că, în vidul cosmic, gazele dizolvate în lichidele şi ţesuturile organismului se degajă, iar apa se vaporizează. În plus, centura terestră de ozon opreşte o fracţiune importantă din radiaţiile extraterestre de origine galactică sau solară. De asemenea, în atmosferă sunt volatilizaţi, arşi sau neutralizaţi din punct de vedere al energiei cinetice, prin frecare, meteoriţii care în spaţiul cosmic circulă liber, constituind o ameninţare pentru viaţa cosmonauţilor. Ca urmare, natura mediului extraterestru impune izolarea omului de ambianţă, într-o cabină sau un costum scafandru etanşeizate ermetic şi conţinând o atmosferă artificială.

Zborul spaţial comportă trei faze: (*a*) în faza iniţială, viteza vehiculului creşte progresiv, organismele cosmonauţilor fiind supuse la acceleraţii mari şi vibraţii intense; (*b*) odată atinsă viteza necesară desprinderii de forţa de atracţie terestră, motoarele sunt oprite şi se produce starea de imponderabilitate; (*c*) în faza terminală a zborului, în timpul revenirii în atmosfera terestră, organismul este supus la o deceleraţie accentuată şi la o creştere a temperaturii ambiante.

Efectele primei faze şi ale celei de-a treia depind decisiv de tehnicile de lansare şi revenire în atmosferă, în aceste perioade producându-se uneori incidente şi accidente. Progresele tehnice realizate au atenuat în mare măsură efectele asupra cosmonauţilor, dar mai rămân încă unele probleme de rezolvat. Tehnicile utilizate diferă sensibil în cazul celor două „superputeri" angajate, alături de alte ţări, în explorarea cosmosului şi o colaborare în acest sens ar ameliora rezultatele. În ceea ce priveşte starea de imponderabilitate, s-a încercat atenuarea sau chiar suprimarea ei prin crearea unei presiuni artificiale, echivalentă atmosferei terestre.

21.5.3.1. Atmosfera artificială din cabina spaţială

Compoziţia şi presiunea atmosferei artificiale din cabina spaţială etanşă trebuie, în principiu, să fie comparabile cu condiţiile de la nivelul mării, pentru ca randamentul fizic şi psihic al cosmonauţilor să se desfăşoare în condiţii optime. În consecinţă, în unele tipuri de cabine spaţiale s-a conservat presiunea de 760 mmHg, dar imperative de ordin

tehnic şi, în mod deosebit, probabilitatea de ruptură a peretelui cabinei incită tot mai mult o îndepărtare de la aceste condiţii ideale pentru adoptarea unor soluţii care să atenueze acest risc major.

Un accident mecanic, perforarea cabinei de către un meteorit, poate provoca, în câteva milisecunde, scăderea la zero a presiunii din cabină, ca rezultat al decompresiunii rapide sau explozive. Efectele asupra organismului sunt legate, pe de o parte, de variaţia presiunii gazoase totale şi de viteza acestor variaţii şi, pe de altă parte, de acţiunea vidului cosmic.

Fenomenele provocate de scăderea bruscă a presiunii barometrice sunt imediate. În momentul decompresiunii, distensia gazelor conţinute în organele cavitare, închise sau semiînchise (stomac, intestine, sinusuri faciale, ureche medie, plămâni), provoacă barotraume. Dacă ieşirea gazelor se efectuează prin orificiile naturale tot atât de rapid ca prin orificiul rezultat prin perforarea cabinei, este posibil să nu rezulte nici o rupere tisulară. Astfel, după încercări pe animale, la decompresiune bruscă au fost efectuate experimente pe voluntari, constatându-se că o presiune diferenţială de 340 mmHg a fost perfect suportată. De aceea, presiunea de 300 mmHg adoptată pentru majoritatea cabinelor navelor cosmice protejează cosmonauţii de ruptura organelor interne în caz de accident. Vidul cosmic, însoţit de temperaturi foarte scăzute, are următoarele efecte: vaporizarea apei, anoxia bruscă, disbarismul, răcirea organismului. În vidul spaţial, apa organismului trece în stare de vapori, fenomen deosebit de fierberea produsă prin aport caloric exterior sistemului. Căldura necesară vaporizării este captată din organism, vaporizarea oprindu-se când totalitatea lichidelor organismului a trecut, prin congelare, în stare solidă. La 6 s de la decompresiune debutează vaporizarea în auricule, producând embolii gazoase şi la nivelul pleurei, unde antrenează un colaps pulmonar parţial. În 8 s presiunea arterială se prăbuşeşte, circulaţia sângelui se întrerupe, privând instantaneu ţesuturile de oxigen şi antrenând o vaporizare generală. Se produce o mărire de volum a organismului, limitată de rezistenţa ţesuturilor la distensie, îndeosebi a tegumentelor. Frecvenţa cardiacă scade considerabil, stopul cardiac apare în două minute. Dacă subiectul este recomprimat în primele 80 s de la accident, vaporii trec instantaneu în stare lichidă, contracţiile cardiace redevin eficiente şi, în general, nu se observă sechele.

Fenomenele descrise anterior sunt atât de dramatice şi rapide, încât acoperă prin amploarea lor pe celelalte. Astfel, efectele anoxiei bruşte, determinată de vidul spaţial, nu pot fi observate decât dacă, în momentul perforării cabinei, cosmonautul poartă un „costum de altitudine" ce împiedică vaporizarea. În acest caz, ca urmare a privării de oxigen, în 13—15 s apar dezorientarea, confuzia, incapacitatea formulării unui raţionament corect şi, în 17—19 s, pierderea conştienţei. Mişcările voluntare se opresc, muşchii se relaxează, se observă câteva mişcări convulsive, dilataţie pupilară, relaxarea sfincterelor, sincopă respiratorie, apoi oprirea oricărei activităţi electrice a creierului. Totuşi, contracţiile cardiace persistă până la 2 minute. Dacă reoxigenarea este

efectuată în acest interval se obține o recuperare funcțională, iar subiectul nu conservă nici o amintire despre accident.

Disbarismul, adică ansamblul fenomenelor determinate de degajarea gazelor dizolvate în lichidele și țesuturile organismului, este mai lent. Volumul total de gaze libere (azot, argon, CO_2) este redus, la circa 1 litru în cazul omului și, în consecință, nu are un rol important în aceste accidente. Perturbările variază în funcție de țesuturile sau organele afectate: dureri articulare, prurit și eritem cutanat, nevralgii, tulburări pulmonare, cardiace și nervoase. Disbarismul poate surveni când cosmonautul pătrunde fără precauții în cabină, unde presiunea barometrică este de 300 mmHg. Pentru a-l evita, este suficient ca el să respire câteva zeci de minute oxigen pur, în scopul eliminării excesului de azot.

Toate pericolele rezultând din expunerea organismului la vidul cosmic sunt îndepărtate prin îmbrăcarea costumului de altitudine, cu cască etanșă, asigurând o oxigenare convenabilă și o contrapresiune de ordinul a 145 torr pe ansamblul corpului. Utilizarea „combinezonului spațial" permite decomprimarea cabinei și evoluția la exterior.

Paralel cu problema presiunii din interiorul cabinei se pune cea a compoziției chimice a atmosferei interioare. Utilizarea oxigenului în locul unui amestec gazos este posibilă, cu condiția de a opta la o presiune joasă, de circa 300 mmHg, ce poate fi suportată un timp nedefinit. Atmosfera monogazoasă prezintă avantaje tehnice, realizare simplă și control facil, dar crește riscul de incendiu. Concomitent, este necesară o îndepărtare sistematică a CO_2 eliminat de cosmonauți, rămânerea îndelungată în cosmos impunând condiții foarte apropiate de cele de la nivelul mării; de aceea, presiunea O_2 în cabină trebuie să fie mereu între 145—300 torr oxigen, în timp ce PCO_2 nu trebuie să depășească 5 torr. Până în prezent s-a apelat la absorbanții chimici ai CO_2. Pentru călătorii mai lungi, rezervele de oxigen lichefiat, îmbuteliat, ar deveni prea voluminoase și, de aceea, se apelează la procedee chimice de obținere a oxigenului. În perspectivă se încearcă un procedeu ideal, reciclarea bioxidului de carbon, cu recuperarea oxigenului, grație simbiozei între organism și vegetalele cu funcție clorofiliană.

21.5.3.2. Mediul cosmic sau spațial

Expresia de vid cosmic nu corespunde realității, cosmonautul fiind expus radiațiilor de origine extraterestră, variațiilor câmpului magnetic și, mai puțin, meteoriților.

În spațiul cosmic temperatura variază între —150°C și +150°C, în funcție de orientarea față de soare, natura și culoarea materialului expus. Presiunea este extrem de scăzută, de ordinul 10^{-13} mmHg. Este inutil de precizat că majoritatea structurilor vii nu supraviețuiește în acest mediu foarte ostil vieții. Totuși, pe suprafețele vehiculelor spațiale au fost găsite microorganisme vii, chiar după 4 luni de expunere, în zonele neexpuse radiației solare. Recordul de supraviețuire aparține unui streptococ, izolat pe o cameră de televiziune plasată în sonda spațială Surveyor III, după o rămânere pe lună de 2 ani și jumătate. Cosmonauții sunt însă protejați de vidul și temperaturile cosmosului.

Pentru om, riscul cel mai constant este cel al radiațiilor corpusculare (electroni, protoni, gelioni, nuclee grele ca Fe, Ni, Ca, C, O_2) și electromagnetice sau fotonice (gamma, X, ultraviolete, luminoase, infraroșii). Unele elemente sunt de origine galactică, având o foarte mare energie și viteză, altele de origine extragalactică. Radiațiile solare devin foarte intense în perioadele erupțiilor solare.

În jurul pământului există două câmpuri magnetice circulare ce opresc o mare parte din radiațiile cosmice, formându-se, astfel, centurile radioactive Van Allen. În cursul zborurilor interplanetare, traversarea centurilor Van Allen trebuie să se facă rapid, pentru evitarea absorbției de doze importante de radiații. O altă soluție constă în părăsirea pământului la nivelul polilor.

Fotonii și particulele cu energie joasă nu penetrează pereții cabinei, dimpotrivă, particulele de înaltă energie pot traversa blindaje din oțel de câțiva centimetri. Fracțiunea de energie absorbită la nivelul peretelui devine sursă de radiații secundare, ce creează o ionizare locală foarte crescută, afectând cosmonauții. Deocamdată, nu se cunoaște suficient riscul de iradiere în timpul zborurilor cosmice, totuși, după un sejur de mai multe luni în spațiul cosmic, el poate crește.

Expunerea la câmp magnetic conține două alternative: străbaterea câmpului magnetic intens, care înconjură pământul și, apoi, acțiunea unui câmp magnetic foarte slab sau nul în spațiu. Nu se cunosc, încă, efectele rămânerii îndelungate în zone amagnetice.

Un risc foarte redus îl prezintă ciocnirea navei spațiale cu micrometeoriți. Aceștia se deplasează cu viteze foarte mari, 10 km/s până la peste 270 km/s. Masa lor redusă, uneori de ordinul picogramelor, nu permite traversarea peretelui cabinei. Probabilitatea de impact cu un meteorit având masa de 1 g este, pentru un vehicul cu diametrul de 3 m, de o dată pe an. Nici acest impact nu perforează peretele.

21.5.3.3. Consecințele accelerației și decelerației

Din punct de vedere fiziologic, lansarea rachetei și revenirea navei spațiale în atmosfera terestră sunt de aceeași natură: accelerațiile și decelerațiile pun în joc forțe de inerție. Se modifică doar sensul acestor forțe, dar, în ambele cazuri, se produce o creștere a greutății, care este egală, așa cum se știe, cu produsul dintre masă și accelerație. În plus, în cursul funcționării lor, motoarele sunt surse de vibrații.

Ca urmare a accelerărilor și decelerărilor apare a stare de supraponderabilitate, ce provoacă o mărire temporară a greutății organismului. Deoarece diversele lichide și țesuturi din corpul uman nu sunt omogene, deci nu au aceeași densitate, creșterea greutății lor este și ea neomogenă, antrenând o serie de perturbări. Creșterea greutății dife-

ritelor organe poate fi calculată teoretic în funcție de: intensitatea accelerațiilor, rapiditatea cu care ele sunt atinse, sensul în care se exercită și durata lor. Aceste calcule teoretice au fost confirmate experimental și, în consecință, în prezent, efectele supraponderabilității sunt bine cunoscute în aeronautică. A devenit, astfel, posibilă alegerea unor caracteristici ale accelerării și decelerării care să facă tolerabile pentru om lansarea și revenirea pe pământ.

O accelerație de 6,65 de ori mai mare decât accelerația gravitațională (deci de 6,65 g), acționând 2 minute, permite atingerea vitezei necesare pentru propulsarea unui satelit pe orbită, în timp ce la 3,32 g sunt necesare 4 minute pentru a obține același rezultat. În scopul atingerii vitezei necesare pentru desprinderea de atracția terestră, este necesară o accelerație de 9,2 g, acționând 2 minute, sau 4,6 g, timp de 4 minute.

Revenirea în atmosfera terestră se face mai lent, pentru evitarea decelerărilor considerabile și a combustiei vehiculului, prin frecarea cu aerul. Se ating decelerări de 6—7 g, timp de 3—4 minute.

Forțele de inerție dezvoltate de aceste accelerări și decelerări sunt greu suportate când se exercită după axul longitudinal al corpului. Dacă oasele și mușchii rezistă, fluidele organismului, îndeosebi sângele, se deplasează către membrele inferioare sau spre extremitatea cefalică, după sensul forțelor de inerție.

Când sângele părăsește regiunea cefalică apar tulburări de vedere cu senzație de voalare a obiectelor, până la cecitate. Urmează pierderea conștienței. Aceste tulburări sunt pasagere, cu condiția ca accelerările să nu treacă de câteva minute. Dacă sângele trece de la nivelul membrelor inferioare spre extremitatea cefalică, apar dureri intense, turgescență a mucoaselor, hemoragii rino-faringiene, senzația de „vedere roșie", până la orbire temporară și pierderea conștienței.

Când forțele de inerție se exercită în planul transversal al corpului, abdomen-zona dorsală, și invers, sau lateral, pe flancuri, ele sunt mult mai bine suportate. Subiectul resimte o impresie de compresiune toracică, dar poate suporta această situație 3 minute la o accelerație de 6 g și aproape 2 minute la 8 g. De aceea, cosmonauții sunt lansați în spațiul cosmic întotdeauna în decubit dorsal. La revenirea în atmosferă, cabina este basculată înainte, în timp ce cosmonauții păstrează aceeași poziție. Ca urmare, forțele de inerție dezvoltate prin decelerație se exercită în același sens ca în momentul plecării, abdomen-zonă dorsală.

Fazele active ale zborului, lansarea și revenirea în atmosferă sunt acompaniate de fenomene secundare: vibrații-trepidații și vibrații acustice, zgomote, infrasunete și ultrasunete. Vibrațiile, uneori jenante, nu depășesc totuși pragul de toleranță pentru durata expunerii. O parte din energia lor este absorbită de materiale interpuse, iar sistemul acustico-vestibular este protejat, într-o măsură, de cască.

21.5.3.4. Starea de imponderabilitate

Faza pasivă a călătoriilor în spațiul cosmic creează starea de imponderabilitate sau agravitație. Efectele fiziologice ale acestei stări au fost îndelung cercetate în laboratoare, cu ajutorul simulatoarelor. Prin zborurile orbitale prelungite și cu ocazia primilor pași ai omului pe lună s-au obținut numeroase informații, mult mai valoroase decât primele, deoarece imponderabilitatea, spre deosebire de hipergravitație, nu poate fi reprodusă perfect în laborator.

Speciile animale de pe pământ au apărut și au evoluat continuu, adaptându-se la gravitația terestră. Este, de aceea, de interes pentru medicină și biologie, în general, să se observe modificările fiziologice ale organismului în condițiile absenței îndelungate a gravitației.

Starea de imponderabilitate perturbă numeroase funcții, dar nu împiedică activitatea normală a omului, îndeosebi pe parcursul a câtorva săptămâni.

Vom enumera pe scurt, în continuare, principalele modificări produse de starea de imponderabilitate. De la începutul fazei orbitale a zborului, se produce o redistribuire a masei sanguine în *sistemul cardio-vascular:* 0,6 până la 2 litri de sânge abandonează partea inferioară a corpului pentru a se dirija spre regiunile cefalică, cervicală și toracică. Sângele se acumulează inclusiv la nivelul inimii, producând o dilatație atrială și, prin receptorii sensibili la variațiile de volum de la acest nivel, pe cale nervoasă, se va diminua brutal secreția de hormon antidiuretic, la care se adaugă diminuarea secreției de renină și aldosteron. Rezultă o creștere a diurezei și, implicit, o pierdere urinară de sodiu. Așa se explică reducerea volumelor lichidiene, exprimată printr-o pierdere în greutate de 2—4 kg, observată la cosmonauți. Aceste fenomene sunt, totuși, tranzitorii și, așa cum au demonstrat lucrările lui C. Berra și colab., organismul se adaptează la noile condiții. Astfel, hipovolemia va antrena rapid o reacție inversă, adică hipersecreție de aldosteron și ACTH. Ca urmare, în ziua a patra de zbor volumele lichidiene și greutatea cosmonautului se stabilizează pentru întreaga durată a misiunii spațiale. Cordul pare puțin afectat, tahicardia funcțională din timpul lansării fiind urmată de un ritm normal sau chiar de o bradicardie. Tensiunea arterială este ușor diminuată, iar debitul cardiac ușor crescut, așa cum au arătat studiile pe cosmonauții stației Saliut 6. Chiar dacă aceste modificări sunt minime, aparatul cardio-vascular funcționează în condiții anormale pe toată durata zborului. Astfel, modificările poziției corpului nu mai pot angaja fenomene reflexe ce permit evitarea, la sol, a acumulării de sânge în segmentele inferioare, când corpul are poziție verticală. De aceea, astronauții pot prezenta vertije, greață sau tendințe la sincope, prin trecerea de la clinostatism la ortostatism. Aceste tulburări sunt efemere și se previn prin utilizarea în timpul zborului a unor aparate de joasă presiune, care să provoace returul sângelui din membrele inferioare. Cercetările întreprinse în timpul rămânerii prelungite în spațiul cosmic, ca în cazul misiunilor Saliut-Skylab, au per-

mis o explicare a acestor fenomene și, de asemenea, ele sunt utile pe un plan mai larg în cunoașterea mecanismelor reglatoare ale circulației sanguine și ale volemiei.

În zborurile de lungă durată se presupune că este posibilă o hipotrofie miocardică, evitabilă printr-o gimnastică adecvată.

După sistemul cardio-vascular, *aparatul vestibular* este cel de-al doilea sistem modificat prin absența presiunii. În imponderabilitate, percepția vizuală și receptorii musculari funcționează normal. Dimpotrivă, unele componente proprioceptive sunt influențate și, în primul rând, graviceptorii situați la nivelul articulațiilor și tegumentelor, iar, în mod particular, aparatul vestibular. Cilii membranei otolitice rămân imobili în ortostatism sau în momentul modificării poziției capului. Dimpotrivă, otoliții continuă să se deplaseze la mișcările bruște ale organismului. Ca urmare, centrii nervoși superiori nu mai primesc semnale normale și apare impresia de plutire, de rotație, în cazul mișcărilor bruște ale capului, diminuarea activității motrice datorită localizării imprecise a obiectelor, precum și semnele clasice de „rău de călătorie" (paloare, greață, vertije, vomismente). Se produc și iluzii senzoriale, legate de discordanțele între informațiile furnizate de văz și cele provenind din urechea internă, ceea ce provoacă o oarecare dezorientare. Noțiunile de sus și jos dispar. Aceste tulburări sunt, cel mai adesea, efemere, apar în prima zi și dispar în general după 3—4 zile, organismul probând astfel remarcabile posibilități de adaptare. Tulburările vestibulare, îndeosebi o pierdere a echilibrului, pot apărea și la reîntoarcerea pe pământ, dar dispar în câteva zile.

Studiul fiziologiei vestibulare a beneficiat, în mod evident, de datele obținute în zborurile cosmice. Suprimându-se, în mare parte, prin imponderabilitate rolul aparatului otolitic, s-a constatat exagerarea funcției vizuale, care intervine, de asemenea, în determinarea echilibrului. Fiziologia spațială permite, de asemenea, studiul corelației între analizatorul vizual și sistemul vestibular.

Ingestia de alimente sodice și îndeosebi de lichide este suportată cu dificultate. Inconvenientele se evită prin priza de alimente uscate și rehidratate în pungi de material plastic în momentul ingestiei. După angajarea alimentelor în esofag, progresia lor se efectuează pe cale reflexă, iar digestia se desfășoară normal.

La nivelul *sistemului locomotor*, imponderabilitatea exercită o serie de efecte și, în primul rând, datorită suprimării greutății corpurilor și obiectelor, produce o punere în repaus parțial a acestui sistem. Discurile intervertebrale, în mod normal comprimate prin greutatea corpului, se pot destinde, ceea ce explică creșterea taliei astronauților cu 2—4 cm. A fost obiectivată o demineralizare a oaselor, prin pierderea calciului, relevată radiografic după zbor. Ea se acompaniază de o atrofie a traseelor țesutului osos spongios. S-a observat o creștere cu 50% a excreției urinare de calciu, care apare foarte curând și se stabilizează după o lună. Ținând seama de aportul alimentar, pierderea de calciu este de 100 mg pe zi (misiunile Skylab).

Demineralizarea a fost comparată cu osteoporoza vârstnicilor și variază funcție de doi factori: individual și durata zborului. În cadrul zborului Saliut 6, de 175 de zile, s-a constatat o demineralizare variind între 2 și 8%. Cu toate că pierderile calcice diminuează prin practica exercițiilor fizice (cu resorturi elastice) asociate cu regim alimentar bogat în calciu, ele nu pot fi niciodată suprimate în întregime.

Mecanismul demineralizării nu este suficient de clar, fiind legat, probabil, deopotrivă de o osteoliză exagerată și de o reducere a osteogenezei. Ea traduce o perturbare a mecanismelor responsabile de remanierile osoase, care se produc în mod normal la adult și conduc la reînnoirea constantă a substanței osoase. Remanierile osoase depind însă, în afară de acțiunea presiunii asupra scheletului, și de o serie de hormoni, îndeosebi de calcitonină și parathormon. În spațiu, acești hormoni nu se modifică, așa cum au probat dozările din cadrul misiunii Skylab. Dimpotrivă, se pare că alterările osoase din imponderabilitate depind, pe plan hormonal, de o hipersecreție de glucocorticoizi. La șobolanii trimiși în spațiu, s-a constatat o hipertrofie a suprarenalelor, or cortizonul se opune remanierii osoase.

Se poate afirma că alterările osoase reprezintă una din problemele viitoarelor zboruri cosmice de durată, din două motive: (*a*) o demineralizare excesivă creează o fragilitate osoasă, cu risc de fracturi; (*b*) o mobilizare excesivă a calciului ar putea da naștere la focare de calcificare în afara oaselor, sau care pot fi la originea unor calculi renali, cu toate consecințele unei litiaze renale.

În afara scheletului, *sistemul muscular* se modifică prin imponderabilitate; studii antropometrice au probat o diminuare a diametrelor gambelor și coapselor. Biochimic, se constată o degradare a proteinelor musculare, cu antrenarea unor pierderi azotate importante. Au fost observate alterări infrastructurale ale fibrelor musculare striate și ale plăcilor motorii. Totuși, practica repetată a exercițiilor fizice permite evitarea lor, fapt probat prin examinarea cosmonauților sovietici, după 175 de zile de zbor în stația cosmică Saliut. Important este și faptul că fenomene comparabile ar putea afecta și miocardul, supoziție confirmată de reducerea cu 1% a siluetei cardiace la cosmonauții misiunii spațiale Skylab.

Există în timpul zborului o *ameliorare a acuității vizuale*. Cosmonautul Cooper remarca faptul că a putut observa mișcarea automobilelor la o altitudine de 80 km. În general, obiectele de formă liniară sunt mai bine percepute. Această ameliorare aparentă a acuității vizuale ar putea proveni din condițiile particulare de observație deasupra atmosferei.

Somnul nu este modificat, nefiind, deci, influențat de lipsa alternanței zi-noapte.

Pe plan *hematologic*, medicii americani și sovietici au observat o diminuare cu 10—15% a masei globulare, cu o reducere de 20—30% a reticulocitelor. Reducerea masei globulare provine din creșterea ratei

de distrugere a hematiilor îmbătrânite, fenomen confirmat la şobolani (Cosmos 782), care prezentau o hemoliză de 3 ori mai importantă decât martorii. Acest răspuns este legat de absenţa gravitaţiei, deoarece hiperhemoliza dispare la şobolanii plasaţi în centrifuge în timpul zborului.

Unele *glande endocrine* devin mai active; este cazul hipofizei, corticosuprarenalei şi, probabil, al tiroidelor şi glandelor genitale.

La şobolani s-a constatat o creştere a proceselor de apărare imunitară, neconfirmată însă sistematic. Diminuează flora bacteriană anaerobă şi creşte cea aerobă, sunt mai frecvente suşele microbiene rezistente la antibiotice.

Reacţiile observate la nivelul unor organe sau al organismului întreg ar putea rezulta din modificări produse la nivel celular. De aceea, au fost efectuate o serie de experimente pe organisme unicelulare. Datele nu sunt încă edificatoare, dar s-a semnalat o creştere a volumului celular, ca urmare a pătrunderii apei în celule şi a pierderii de Ca, P, K, Mg.

Presiunea este singurul factor de mediu care a rămas constant de la originea pământului şi, de aceea, reprezintă un factor determinant în evoluţia fiinţelor vii. Forma generală a speciilor şi dezvoltarea scheletului apar ca adaptări la presiune, fapt sesizat încă de Galileo Galilei în anul 1638. Presiunea a fost, deci, în parte, responsabilă, în cursul evoluţiei, de modificările succesive ale morfologiei componentelor scheletului şi de forma generală a fiinţelor vii. Numeroase studii recente abordează influenţa presiunii asupra dezvoltării şi s-a constatat că ea intervine din primele ore ale dezvoltării, determinând orientarea viitorului plan de simetrie bilaterală a embrionului şi, mai târziu, a organismului. Din toate acestea rezultă interesul cercetărilor asupra modificărilor induse de imponderabilitate în rezolvarea unor variate aspecte de fiziologie.

Cucerirea spaţiului cosmic înseamnă progrese uneori surprinzătoare, în domenii din cele mai variate, atât prin perfecţionarea unor tehnici şi metode impulsionate de această reuşită de excepţie a omului, cât şi prin datele concrete care se obţin în timpul misiunilor spaţiale. Astfel se explică şi spaţiul pe care l-am acordat acestui subcapitol, nu ca o expresie a insolitului pe care îl prezintă orice pas al omului în explorarea infinitului cosmic, ci din considerente de ordin teoretic şi practic impuse de zborurile cosmice.

21.6. FIZIOLOGIA MEDIULUI HIPERBARIC

Oamenii au încercat întotdeauna să penetreze sub suprafaţa mărilor şi oceanelor, relatări ale unor astfel de tentative găsindu-se în scrierile lui Herodot, Pliniu şi Aristotel. Abia în secolul al XIX-lea progresele ştiinţei şi tehnicii au permis scufundarea cu o anumită securitate. În secolul nostru se realizează progrese decisive în investigarea „lumii tăcerii", cunoscută anterior doar prin probe indirecte. În 1930, scafandrii americani atingeau adâncimi de 100 m, utilizând un amestec respirator alcătuit din heliu şi oxigen. Ultimele decenii sunt marcate de reuşita excepţională a scafandrilor autonomi moderni, datorită cercetătorilor Le Prieur, Commeinkes şi Cousteau.

În ultimii ani, sub presiunea nevoilor ştiinţifice industriale şi militare, penetrarea şi stăpânirea de către om a domeniului submarin a dobândit un interes deosebit. S-a emis ipoteza că în viitor omul îşi va extinde mediul de viaţă şi sub apă, dar, înainte de toate, în prezent, este de mare interes explorarea imenselor resurse ale mărilor şi oceanelor. Cucerirea acestui domeniu este dificilă datorită mediului extrem de ostil, rece, obscur, coroziv şi impermeabil pentru undele radio-electrice. În mediul submarin, legile presiunii domină, iar prevenirea efectelor acestora asupra organismului constituie preocuparea fiziologilor şi a inginerilor.

Posibilităţile de pătrundere a omului în hidrospaţiu se exprimă, în prezent, în două alternative: (*a*) submersia în incinte rigide; (*b*) scufundarea directă, de regulă cu echipamente speciale.

21.6.1. SUBMERSIA ÎN INCINTE RIGIDE

Din punct de vedere fiziologic, este foarte avantajoasă, deoarece organismul uman nu este supus presiunii apei, corespunzătoare adâncimii de scufundare. Scufundarea se produce în incinte rigide, în interiorul cărora echipajul se află la presiune atmosferică normală. Tipurile de submersibile sunt diverse: cel mai frecvent submarinul, apoi batiscaful, batisfera, turela, farfuria scufundătoare ş.a. În afara utilizărilor militare, îndeosebi în cazul submarinelor, submersibilele permit observaţii corecte utile, dar autonomia lor este uneori redusă.

Fiziologic, singurele limite în imersiile prelungite ţin de o serie de aptitudini umane, cele mai importante fiind: facilitatea de adaptare la sarcini foarte diferite, conştiinciozitatea profesională şi sociabilitatea, calităţi indispensabile pentru viaţa în comun a unui echipaj într-un spaţiu redus. De altfel, se efectuează, de regulă, o îmbarcare de probă, cu rolul de a testa aceste calităţi.

În continuare, ne vom referi la câteva caracteristici ale mediului de viaţă într-un submarin. Atmosfera incintei ocupate de echipaj este controlată în permanenţă şi regenerată. În general, valoarea minimală pentru oxigen este de 17%, iar concentraţiile maxime pentru bioxid de carbon şi oxid de carbon sunt de 1% şi respectiv 50 ppm.

Oxigenul este reînnoit chimic, din clorat de potasiu, iar bioxidul de carbon este absorbit cu ajutorul varului sodat. La bordul submarinelor nucleare regenerarea atmosferei este mult mai elaborată, oxigenul obţinându-se prin electroliză; două coloane de pământuri rare adsorb gazul carbonic. Alţi poluanţi, ca oxidul de carbon şi hidrogenul, sunt arşi prin cataliză, în timp ce aerosolii sunt distruşi prin precipitare electrostatică. Toate aceste procedee permit menţinerea la bord a unor concentraţii de gaze comparabile cu cele ale atmosferei.

Un alt factor important este monotonia vieții, exprimată nu numai printr-o apatie psihică, dar și printr-un dezechilibru pe plan fizic, tradus prin astenie și disfuncție digestivă. Se încearcă o corecție prin echipamente sportive și un program de distracții, precum și prin ședințe de instruire activă.

Dezechilibrul temporal, prin dispariția noțiunii de zi-noapte, este altă problemă, diminuată prin variații de ambianță și iluminare. Separația familială și izolarea sunt, de asemenea, greu de suportat. La submarinele propulsate de motoare Diesel se adaugă zgomotul și vibrațiile.

Temperatura incintelor submarinelor este de până la 55°C în compartimentul de propulsie și de 30—35°C în celelalte zone. Este imposibil de realizat o condiționare convenabilă a aerului, din cauza consumului de energie. Se încearcă, în ultima vreme, ameliorări.

Viața pe un submarin, mic univers total izolat de exterior, deși dificilă, devine suportabilă prin caracterele individuale ale componenților echipajului, care cooperează, oferind încă o probă de adaptare homeostazică, pe un plan mai subtil, psihic.

21.6.2. SCUFUNDAREA DIRECTĂ ÎN MEDIUL ACVATIC

Modalitățile de pătrundere în hidrospațiu constau în două alternative: (*a*) scufundarea liberă, în apnee; (*b*) scufundarea cu echipamente speciale.

Scufundarea liberă este clasică în cazul pescuitorilor de perle și limitată la câteva minute, deoarece rezerva de oxigen din organism este redusă, iar acumularea de bioxid de carbon în sânge produce stimularea directă a centrilor respiratori, exprimată prin necesitatea imperioasă de respirație și revenirea la suprafață. Prin respirarea de oxigen, hiperventilație și antrenament, timpul de apnee poate fi prelungit; recordul este de circa 15 minute. În mod obișnuit, se rezistă 2—3 minute. Deși se mai practică, acest tip de scufundare prezintă un interes redus, iar, din punct de vedere fiziologic, examinarea scufundărilor cu mare rezistență la apnee prelungită nu a condus la concluzii certe. În prezent, s-a extins foarte mult *scufundarea cu echipamente speciale*, cu două alternative, *scafandrul greu* și *scafandrul ușor*. În primul sistem, scafandrul greu, alimentarea cu aer se efectuează de la suprafață, printr-un tub de legătură între pompa ce realizează alimentarea și costumul scafandrului, la nivelul căștii rigide. Deși timpul de rămânere la adâncime se poate prelungi, autonomia acestui tip de scafandru este limitată și rămâne utilă pentru lucrul la adâncimi reduse, în preajma coastelor maritime. Dimpotrivă, scafandrul ușor este autonom, de aceea se poate deplasa la adâncimi importante. Extins mult în ultimul timp, acest tip de scufundare se efectuează cel mai frecvent în următoarea situație: echipajul rămâne timp îndelungat la adâncime sub presiune, într-o casă laborator submarină, incintă din care cercetătorul iese periodic pentru explorarea și lucrul în mediul subacvatic. Echipamentul scafandrului autonom este complex și constă, în afara costumului, din aparatul de respirat subacvatic (alcătuit din butelii cu aer sub presiune, reductor de presiune, tuburi de legătură cu piesa bucală), vizor, tub respirator de suprafață, labe de înot, centură de lest, vestă de salvare, ceas subacvatic, busolă, profondimetru, precum și o serie de accesorii necesare explorării subacvatice sau lucrului la adâncime.

Elementul fundamental al vieții omului în mediul subacvatic este de ordin fiziologic. Omul este obligat să trăiască la o presiune ambiantă superioară celei normale și apoi el trebuie să revină la suprafață. Deși viața în primele sale forme a apărut în apele mărilor și oceanelor, iar animalele, inclusiv mamiferele și omul, păstrează încă o „amintire" a acestei origini în compoziția mediului intern, mediul subacvatic este complet ostil omului. Aceasta din cauza concentrației reduse de oxigen (circa 0,35% la 20°C), cât și datorită imposibilității captării sale, accesibilă doar animalelor ce posedă organe specializate. Experimental s-a încercat, totuși, captarea oxigenului din apă, cele mai promițătoare rezultate obținându-se prin utilizarea unor membrane de siliconi. Pagnelli și colab. (citați de C. O. Pastuch) au obținut supraviețuirea subacvatică a animalelor într-o cușcă ermetică cu un perete alcătuit dintr-o membrană siliconică. Dar aceasta este o problemă de viitor.

Asigurarea respirației este problema crucială de care depind accesul și viața omului în mediul hiperbaric. În acest scop, au fost imaginate mai multe soluții, dintre care utilizabile sunt doar două, pe care le vom prezenta în secțiunea referitoare la aspectele tehnice ale accesului subacvatic.

Din foarte multele date acumulate referitoare la fiziologia mediului hiperbaric, vom sintetiza o serie de aspecte cu privire la: efectele hiperbarismului și gazelor la presiune crescută asupra organismului; problemele esențiale ale imersiei; problema decompresiei; alternative și metode de intervenție submarină.

21.6.3. EFECTELE HIPERBARISMULUI ȘI GAZELOR LA PRESIUNE CRESCUTĂ ASUPRA ORGANISMULUI

Presiunea este o mărime definită drept coeficient al unei forțe exercitate asupra unei suprafețe. Valoarea sa se exprimă în general în bari (1 bar=10^6 dyn/cm^2, sau 10^5 pascali, ori 0,9869 atmosfere, sau 1,10197 kg/cm^2). Apa este de 800 de ori mai densă ca aerul, iar, dacă la nivelul mării, la suprafață, organismul este supus doar presiunii atmosferice (presiunea atmosferică: 760 mmHg=1,013 bar), în scufundare se adaugă presiunea hidrostatică, datorată greutății coloanei de apă aflate deasupra. Presiunea apei crește cu aproximativ 1 atm, sau 1 bar, la fiecare 10 m adâncime. Efectele multiple ale presiunii asupra organismului pot fi sistematizate în trei grupe: mecanice, biofizice și biochimice, la care se adaugă efectele deperdiției calorice. Cunoașterea acestor efecte este extrem de importantă în practica imersiei prin intermediul sistemelor-scafandru.

Efectele mecanice ale presiunii hidrostatice se descriu considerând organismul ca fiind alcătuit din gaze (de fapt, cavități cu conținut gazos),

lichide (umorile, dar și țesuturile moi) și solide (țesuturile osoase). Lichidele și solidele sunt practic incompresibile, modificările structurale nu apar decât la sute de atmosfere și, deci, disbarismul subacvatic nu va acționa în acest caz. Dimpotrivă, în cavitățile cu conținut gazos, efectele presiunii se resimt puternic, conform legii Boyle-Mariotte, după care, odată cu creșterea presiunii, volumul gazului scade. Astfel, un volum de aer de 1 000 cm^3 (la presiunea atmosferică de 1 atm) se va reduce, la 30 m adâncime (4 atm), la 250 cm^3. Normal, în căile respiratorii există o presiune (P_1) egală cu cea atmosferică, o atmosferă absolută (1 atm). Prin scufundare, asupra toracelui va acționa însă o presiune mai mare (P_2), rezultată din presiunea atmosferică plus presiunea hidrostatică la adâncimea dată. Presiunea exercitată din exteriorul toracelui devine astfel mai mare decât cea din interiorul toracelui, această diferență exprimându-se sub forma unui gradient de presiune (DP). În aceste condiții, expirul va fi favorizat prin presiunea crescută extratoracică, iar inspirul, etapa activă a ventilației pulmonare, va fi obstrucționat, ceea ce conduce la creșterea lucrului mecanic ventilator. Este suficientă o valoare a lui DP de 0,2 atm pentru ca inspirul să devină imposibil, ceea ce înseamnă că un om fără echipament adecvat, aflat la doar 2 m adâncime, nu mai poate respira, deoarece $DP=P_2—P_1=1,2—1=0,2$ atm. Toracele este blocat în poziție expiratorie. Creșterea în continuare a adâncimii și, deci, a presiunii accentuează diminuarea volumului toracic până la poziția de expir maxim forțat și orice creștere suplimentară a presiunii va produce de acum înainte leziuni toraco-pulmonare.

Presiunea exercită efecte mecanice importante asupra urechilor și sinusurilor. În mod normal, echilibrul baric din urechea medie și sinusuri se obține prin manevra Valsalva (expiruri forțate cu gura închisă și comprimarea laterală a narinelor), care favorizează trecerea aerului din căile respiratorii în urechea medie, trompa Eustachio și în sinusuri, prin comunicările naturale. În mediul subacvatic, căile de comunicare cu exteriorul sunt blocate, echilibrarea presiunilor devenind imposibilă, ceea ce conduce la apariția barotraumei.

Presiunea hidrostatică va acționa asupra feței externe a timpanului și ea nu va putea fi echilibrată printr-o contrapresiune internă, datorită blocării trompei Eustachio. Proeminând în urechea medie, timpanul apasă asupra ciocanului, nicovalei și scăriței, provocând o creștere a presiunii endolimfei și congestia în urechea internă. Dacă presiunea crește, timpanul se rupe, se produc hemoragii în urechea medie, iar alterările din urechea internă evoluează către hipoacuzie și, prin repetarea accidentului, spre surditate. Este cazul pescuitorilor de perle și corali, care nu renunță la scufundări după ce suferă de otite sau rinofaringite.

Efectele biofizice constau, în esență, în faptul că, odată cu plonjarea subacvatică, gazele inerte (azot, heliu, hidrogen) existente în aer se dizolvă în sânge, în alte lichide din organism și în țesuturi, în funcție de presiunea lor parțială, conform legii Henry-Dalton. Presiunea gazelor dizolvate crește mai întâi rapid, apoi mai lent, tinzând spre saturație. Curba corespunzând acestei disoluții poate fi trasată experimental. Deși

reprezentarea într-o ecuație a fenomenului este dificilă, se consideră că dizolvarea (în cursul scufundării) și eliminarea gazelor (la revenirea la suprafață) nu este o funcție liniară de presiune, ci urmează o lege exponențială conform ecuației: $\frac{p}{P}=1—1^{-Kt}$, unde p reprezintă tensiunea gazului dizolvat, P=presiunea gazului de deasupra lichidului, l=baza logaritmilor naturali, K=un coeficient care depinde de perioada de semisaturație a țesutului respectiv $\left(K=\frac{ln_2}{T}\right)$. Fiecare țesut este caracterizat prin perioada sa T, iar, după gradul de irigație sanguină, se pot distinge țesuturi „lente“ și „rapide“. Este clar că viteza de creștere a presiunii și variațiile acesteia joacă un rol esențial pe plan fiziologic prin efectul disbarismului care se stabilește între diferite țesuturi. Fiecare țesut prezintă o curbă de saturare și una de eliminare, proprii pentru gazul inert luat în considerare, iar pentru întregul organism rezultă o curbă care reprezintă suma tuturor curbelor țesuturilor izolate. Fenomenele descrise au o importanță particulară, așa cum se va vedea, în practica compresiei (scufundării) și decompresiei.

Efectele biochimice ale presiunii sunt consecința creșterii presiunii parțiale a gazelor din amestecul respirator, fiecare gaz având în aceste condiții o acțiune toxică asupra organismului.

Paul Bert a descris pentru prima oară (1873) *efectele toxice ale oxigenului* respirat la presiuni parțiale superioare de 1,7 bari, corespunzând la o presiune ce se întâlnește la 7 m. Efectul Paul Bert, sau hiperoxia, se manifestă prin greață, transpirații, amețeli, ce pot degenera în convulsii, urmate de pierderea conștienței. Se presupune că O_2 hiperbar acționează ca un toxic al sistemului nervos central, dar mecanismul de acțiune nu este clar. În expunerea prelungită la o atmosferă comprimată (mai multe zile) apare riscul toxicității cronice a oxigenului (efect Lorrain-Smith). Pentru evitarea sa, numeroase experimente au stabilit nivelul de toleranță la o presiune parțială de 0,60 bari. Altfel, plămânii suferă alterări, de la o iritație benignă, până la leziuni foarte grave.

Narcoza cu gaze inerte se constată la imersiile cu aer comprimat, fiind denumită „beția adâncurilor“, prin analogie cu intoxicația alcoolică acută. Simptomele sunt analoge cu cele din primele stadii ale anesteziei generale, iar, dacă presiunea crește în continuare, ele evoluează către pierderea conștienței. Pentru azot, primele tulburări apar la 4,2 atm, adică la 30 m adâncime.

Fenomenele sunt explicate prin acțiunea gazelor inerte la nivelul sistemului nervos central, dar, în realitate, mecanismele moleculare nu sunt limpezite.

Efectul narcotic al diferitelor gaze inerte variază astfel: $He<H_2<$ $<N_2<Ar$, de unde decurge utilizarea heliului în imersiile de peste 60 m.

In cazul CO_2, efectele toxice se exprimă diferit, în funcție de valoarea presiunii sale parțiale în aerul inspirat: până la o presiune de 0,02 bari (2% din aerul inspirat), are o acțiune stimulatoare: la o presiune de

0,05 bari, difuziunea sa spre alveole este împiedicată prin lipsa unui gradient alveolo-capilar, ceea ce conduce la o acumulare a CO_2 în țesuturi, deci acidoză, cu menținerea stimulării simpatice; la 0,07 bari, predomină tonusul vagal inhibitor, exprimat prin deprimare cardio-respiratorie, vasodilatație, colaps. În practică, este importantă creșterea toxicității CO_2 cu adâncimea; de aceea, el este exclus din amestecul respirator destinat imersiilor.

La presiuni importante, devine exprimabilă și acțiunea unor agenți poluanți aflați în cantități mici în atmosferă, precum: gazele de combustie și, îndeosebi, CO, hidrocarburile, uleiurile, care trebuie extrase din amestecurile de gaze utilizate în scufundări.

La mari adâncimi, apare un sindrom nervos particular, la originea sa fiind gazele inerte, care, în locul efectului narcotic menționat anterior, au o acțiune excitantă asupra neuronilor. Aceste tulburări se previn printr-un ritm de compresie lentă, ceea ce probează eficiența mecanismelor compensatorii ale organismului. Cercetări numeroase, pe nevertebrate sau vertebrate cu sânge rece (amfibieni, pești), au probat că fibrele musculare, fibrele nervoase și sinapsele sunt foarte puțin sensibile la efectele presiunii, când gazul de compresiune rămâne biologic neutru, ca în cazul heliului. În principiu, trebuie să se depășească 100 m de presiune stimulată pentru a declanșa tulburări apreciabile. Totuși, omul, maimuța, pisica și rozătoarele prezintă tulburări nervoase certe de la 200—300 m profunzime, după compresia rapidă în amestec heliu-oxigen. Brauer și colab., în urma unui studiu comparativ, subliniază că sensibilitatea la presiune a unei structuri nervoase este cu atât mai mare, cu cât este mai complexă și, deci, superior situată în clasificarea vertebratelor. Implicit, aceasta înseamnă punerea în joc de neuroni mai numeroși, asociați în lanțuri și activități complexe. De aici ar rezulta ipoteza că tulburările celulare, inițial minore, sunt sumate în structura nervoasă. Ipoteza pare confirmată de grupul de cercetători din Marsilia, care, în scufundări efectuate la 300—1 000 m de către 20 de subiecți, a probat că reflexele monosinaptice nu erau alterate. Dimpotrivă, reflexele care implică o rețea locală de neuroni și, deci, de sinapse erau alterate. Avansându-se explicația, este posibil ca presiunea să altereze configurația externă a membranei și, deci, proprietățile macromoleculelor situate la acest nivel sau chiar stabilitatea organizării lipoproteice a membranei. Este posibil ca, prin aceeași presiune, să fie modificate structura apei sau hidratarea ionilor citoplasmatici, ceea ce înseamnă că limpezirea efectelor presiunii devine și o problemă de biofizică moleculară și celulară.

Efectelor enumerate foarte succint anterior, li se adaugă, în apă, și *deperdiția calorică*, consecință a frigului, împotriva căruia organismul are cele mai reduse posibilități de adaptare naturală. Dacă în aer un om dezbrăcat este în neutralitate termică la 28°C, în apa fără curenți sunt necesare 33°C, datorită căldurii specifice și conductibilității termice mari ale apei. Pierderea calorică depinde de temperatura apei și de curenți, iar, la adâncimi mari, temperatura apei este scăzută, indiferent de latitudine.

Organismul posedă o serie de mecanisme ce se opun deperdiției calorice, descrise în acest capitol în secțiunea referitoare la mecanismele adaptării termice. Limitele rezistenței omului în apă rece sunt restrânse: un înotător suportă o temperatură a apei de 15°C, iar, pentru omul îmbrăcat, timpul de supraviețuire este de: 10 minute, în apă, la —3°C; 30 de minute — 1 h, la 0°C și 30 de minute — 3 h, în apă, la 5°C. În aceste condiții, consecutiv suprasolicitării mecanismelor termoreglării, apare starea de șoc, urmată de pierderea conștienței, hipotermie, congelare și moarte. Împiedicarea pierderii calorice de către organism reprezintă un obiectiv important în prelungirea lucrului în apă.

21.6.4. PROBLEMELE ESENȚIALE ALE IMERSIEI

Prevenirea fenomenelor descrise anterior se impune în cazul pătrunderii subacvatice a omului, ca scafandru.

Problema principală constă în *realizarea respirației subacvatice*, pentru rezolvarea căreia s-au propus mai multe soluții, dintre care două s-au impus în practică, prima aplicabilă în cazul scafandrului greu, iar cea de-a doua în cazul scafandrului autonom, sau ușor. Inițial, s-a imaginat, pentru scafandrul greu, un tub rigid cu unul din capete situat deasupra apei, soluție inoperantă, deoarece de la o adâncime de 2 m respirația devine imposibilă. Dacă însă prin tub se trimite de la suprafață aer pompat la o presiune egală cu cea hidrostatică la adâncimea de staționare, prin dispariția diferenței de presiune respirația devine din nou posibilă. Practic, instalația de presurizare a aerului se află în ambarcațiunea de la suprafață, iar aerul este trimis printr-un tub în casca scafandrului. Aerul expirat se elimină în apă printr-o supapă unidirecțională, cu care este prevăzută casca. Prin acest sistem, scafandrul conservă gura, nasul și ochii liberi în interiorul căștii rigide; el vorbește și respiră normal. Există și sisteme neautonome cu circuit semiînchis, în care gazele expirate nu sunt complet eliminate la exterior, trecând într-un rezervor suplu, unde sunt regenerate (debarasate de CO_2), apoi reinspirate. Se reduce, astfel, consumul de gaze.

Scafandrii autonomi sunt înzestrați cu diferite tipuri de aparate pentru respirația subacvatică. Rezerva de aer sub presiune este conținută în butelii pe care acvanautul le transportă cu sine. Autonomia depinde de mărimea rezervorului, dar și de adâncime și de subiectul utilizator. Un sistem celebru cu circuit deschis este cel imaginat de Cousteau și Gagnon, prin care se debitează aer numai în inspir și care prezintă avantajul menținerii în permanență a căilor respiratorii în echilibru baric cu mediul înconjurător. Sistemele cu circuit semiînchis conțin un amestec sintetic fie de O_2—N_2 sau de O_2—He, al cărui conținut în oxigen este determinat în funcție de profunzimea la care se lucrează; amestecul ajunge într-un sac suplu, care stabilește echilibrul de presiune între plămâni și apă. În cazul circuitelor închise, două butelii de gaz (O_2 și un gaz neutru, N_2 sau He) furnizează într-un sac suplu un amestec al cărui conținut în O_2 este controlat automat în toate fazele plonjării. Instrumentul

de control al O_2 (captor) este conectat cu un servo-amplificator, ce comandă închiderea sau deschiderea unui jiglor, aducând într-un timp foarte scurt presiunea parţială la valoarea sa stabilită în prealabil. În toate aparatele cu circuit semiînchis şi închis, gazele expirate sunt reciclate şi debarasate de CO_2 printr-un cartuş depurator. Aparatul cu circuit închis este cel mai performant, asigurând un maximum de autonomie, teoretic până la 500—600 m adâncime.

În ceea ce priveşte *compoziţia amestecului respirator* de gaze utilizat, aerul este contraindicat, deoarece, prin creşterea importantă a densităţii sale la adâncimi, măreşte lucrul ventilator. Se preferă amestecuri respiratorii sintetice conţinând heliu, deoarece ele îşi măresc mai puţin densitatea. Heliul serveşte la menţinerea normoxiei; astfel, cu creşterea adâncimii, proporţia O_2 trebuie să scadă pentru menţinerea presiunii sale parţiale iniţiale. Folosirea amestecurilor conţinând heliu, în special heliu şi oxigen („heliox"), previne şi pericolul narcozei de adâncime, deoarece He prezintă cea mai mică putere narcotică dintre toate gazele rare.

Frigul constituie un handicap sever pentru scafandru, îndeosebi când acesta efectuează un efort de durată. Până în prezent au fost adoptate în scopul protecţiei termice două soluţii: (*a*) utilizarea unui costum din lână, izolat de apă printr-un alt costum etanş, aerul din incintă contribuind la menţinerea temperaturii; (*b*) ajustarea pe corpul scafandrului a unui costum suplu de neopren, de 4—6 mm grosime; acest costum nu este etanş, dar pelicula de apă filtrată ajunge rapid la temperatura corpului, iar grosimea neoprenului asigură izolarea termică.

În plonjarea profundă cele două soluţii nu mai sunt operante, deoarece heliul, gaz conductor, nu are puterea izolantă a aerului, în cazul primului tip de costum, iar neoprenul este comprimat sub influenţa presiunii, protecţia sa termică devenind astfel nulă.

Această problemă crucială este tratată în prezent în două maniere diferite: (*a*) utilizarea unui prim strat de îmbrăcăminte încălzită cu o reţea de rezistenţe electrice; (*b*) izolarea scafandrului într-o „pungă" de apă caldă, cu un înveliş extern rezistent şi un înveliş intern din cauciuc, care se mulează pe corp; apa caldă este introdusă între cele două învelişuri.

O eroare, prevenită doar recent, constă în considerarea exclusivă a deperdiţiilor calorice de la nivelul epidermei. În realitate, există importante pierderi prin ciclul respirator, proporţionale cu presiunea amestecului respirator şi accentuate de marea conductibilitate termică a heliului prezent în amestec. De aceea, în afară de încălzirea corpului scafandrului este necesară şi reîncălzirea amestecului gazos pe care acesta îl inspiră.

Dacă vocea umană în aer comprimat se modifică puţin, ea se deformează profund în cazul vorbirii în amestecul gazos oxigen-heliu. Fenomenul se explică prin decalarea în aerul artificial a frecvenţelor şi amplitudinilor relative ale vocii umane, determinată de creşterea densităţii mediului aeric şi de viteza sunetului în heliu. Or, incapacitatea de comunicare a scafandrului reprezintă un handicap serios, atât în randamentul de lucru, cât şi în securitatea sa. De aceea, se utilizează în prezent dispozitive de corectare a vocii, cu o eficienţă satisfăcătoare.

În sfârşit, un aspect fundamental al pătrunderii subacvatice a omului este ritmul optim al plonjării. Dacă ne referim la timpul necesar pentru saturarea cu heliu a diferitelor ţesuturi din organism, acesta este scurt, ţinând seama de efectele de distribuire a circulaţiei sanguine. Presiunea provoacă însă, în scurt timp, o serie de tulburări moleculare şi celulare. Prin mecanisme homeostazice de compensare, activitatea celulară tinde să se menţină, dar această adaptare necesită un oarecare interval de timp. Când compresia este rapidă, dezordinea domină procesul compensator. O serie de experimente au permis stabilirea unor scheme optime pentru compresia lentă, determinând eliminarea accidentelor şi diminuarea tulburărilor la scafandri.

21.6.5. PROBLEMA DECOMPRESIEI

Când plonjorul urcă spre suprafaţă, presiunea hidrostatică care se exercită asupra organismului diminuează şi, concomitent, se reduc presiunea gazului respirat şi tensiunea gazelor dizolvate în sânge. Tensiunea gazelor dizolvate în ţesuturi tinde, de asemenea, să diminueze, dar acest proces se produce cu o întârziere variabilă, funcţie de tipul ţesutului. La un moment dat, tensiunea gazelor dizolvate în ţesuturi devine superioară celei a gazelor dizolvate în sânge. Aceasta este starea de suprasaturaţie, iar fiecare ţesut are un anumit coeficient de suprasaturaţie critică. Dacă urcarea spre suprafaţă este prea rapidă, echilibrul instabil al gazelor în stare de suprasaturaţie este rupt şi apar bule de gaz, care produc tulburări cunoscute sub numele de „boala de decompresie". Accidentele sunt deosebit de periculoase şi, netratate, evoluează către artrite, paralizii definitive sau deces. Circa 60% din accidente au o expresie neurologică, prin localizarea embolilor gazoşi, constituiţi de bule, la nivelul arterelor măduvei spinării, ca urmare a unei particularităţi de vascularizaţie de la acest nivel. Singurul tratament eficient al bolii de decompresie este introducerea accidentatului în barocameră, recompresia sa pentru redizolvarea bulelor de gaz şi, apoi, decompresia lentă, conform unor tabele terapeutice de decompresie.

Dacă viteza de revenire la suprafaţă este suficient de lentă, gazele dizolvate în ţesuturi trec în sânge, care le drenează în plămâni, unde ele se elimină. Decompresia lentă se obţine fie prin scăderea continuă a presiunii (urcare continuă), liniar sau exponenţial (decompresie computerizată), fie prin scăderea discontinuă a presiunii sau urcarea în trepte. Ultima metodă se foloseşte cel mai frecvent. Au fost calculate tabele de decompresie pentru aer şi amestecurile respiratorii, în care sunt înscrişi timpii de decompresie pentru fiecare treaptă. Scafandrul memorează timpii şi adâncimile palierelor de decompresie, în funcţie de adâncimea şi timpul de lucru, urmând ca, la revenirea spre suprafaţă, să respecte cu rigoare toţi timpii de decompresie.

În ultimii ani, s-a abordat studiul efectelor stresului gravitaţional la nivel celular, în mod particular răspunsul de la nivel renal. Conse-

cutiv creşterii artificiale a forţei gravitaţionale, s-a demonstrat clar descreşterea excreţiei renale de sodiu şi apă. Simultan, s-a observat la nivelul plasmei creşterea nivelurilor arginin-vasopresinei, activităţii reninei, aldosteronului, norepinefrinei şi scăderea concentraţiei de peptid atrial natriuretic. Dimpotrivă, în condiţiile scăderii stresului gravitaţional, excreţia renală de sodiu şi apă creşte cu 100—400%, iar concentraţiile moleculelor menţionate anterior variază în sens invers. Au fost propuse câteva modele experimentale care pot furniza date utile în investigarea fiziologiei şi fiziopatologiei reglării volumului celular.

21.6.6. ALTERNATIVE ŞI METODE DE INTERVENŢIE SUBMARINĂ

În esenţă, se practică trei forme de intervenţie submarină: plonjarea uşoară, plonjarea cu turelă şi plonjarea la saturaţie.

Plonjarea uşoară se face prin coborârea scafandrului cu propriile mijloace. Aparatul respirator este autonom sau aerul poate proveni de la suprafaţă printr-un cordon. Palierii de decompresie, la revenire, se efectuează direct în apă. Metoda este simplă şi rapidă, iar limitele de scufundare permise se situează la 60—70 m, când se utilizează aer, şi la 100 m, în cazul amestecului oxigen-heliu.

Plonjarea cu turelă este tipul caracteristic al intervenţiei submarine moderne. Plonjorul nu mai coboară prin mijloace proprii şi utilizează o turelă cu ascensor, sau bază de repaus pe fundul apei, în timpul lucrului. Pătrunderea în turelă se face la presiune atmosferică, iar, când imersia s-a terminat, scafandrii presurizează interiorul turelei până la echilibrul hidrostatic cu exteriorul. Prin deschiderea unui panou ei ies din incintă şi, după terminarea lucrului, revin. Când imersia este scurtă, turela poate fi utilizată pentru decompresie. Cel mai frecvent însă, se preferă revenirea la suprafaţă în turelă şi apoi utilizarea unui cheson de decompresie. Metoda este utilă până la adâncimi de 150—180 m.

Plonjarea la saturaţie devine utilă la adâncimi de peste 60—70 m, când se lucrează un timp îndelungat în apă. Cel mai frecvent se coboară într-un cheson de suprafaţă, presurizat la presiunea adâncimii atinse. Se poate rămâne, astfel, zile sau săptămâni, în cheson existând condiţii de relativ confort (dormit, hrană, lectură, muzică, televiziune). Pentru comunicarea cu suprafaţa se utilizează turela. O extindere a acestui sistem este locuinţa imersată, sau „casa sub mare“, care reprezintă o autentică locuinţă submarină, angajând o importantă şi costisitoare infrastructură.

Determinată de motive economice şi ştiinţifice, explorarea submarină are toate şansele să se extindă. De aceea, studiul adaptării organismului uman la viaţa şi lucrul subacvatic este de actualitate, iar deocamdată se cunosc bine mai ales elementele legate de practica imersiei (compresiei) şi a revenirii la suprafaţă (decompresiei). Rămân încă de cercetat modificările de la nivel celular produse de presiunile mari; datele obţinute astfel vor oferi noi deschideri în cucerirea hidrospaţiului, comparată, uneori, ca anvergură şi importanţă, cu cea a cosmosului.

21.7. ELEMENTE DE FIZIOLOGIE A EFORTULUI

Deşi o mare parte din reacţiile neuro-endocrine produse de efort, ca factor de menţinere şi consolidare a sănătăţii, au fost menţionate la capitolele consacrate diverselor funcţii ale organismului, ele vor fi succint reluate, pentru a oferi o idee de ansamblu asupra principalelor adaptări somato-vegetative şi metabolice produse de solicitările fizice sau psihice de diferite tipuri şi grade. Acestea reprezintă variaţii de la starea de repaus, ca termen de referinţă a normalităţii. Cu mici excepţii, atât funcţiile, cât şi constantele biologice ale organismului variază în efort în limite destul de largi, fără a depăşi graniţele normalului. Asemenea variaţii adaptative se întâlnesc mai ales în cazul efortului fizic de performanţă. Acesta determină reacţii neuro-umorale de adaptare din partea întregului organism, începând cu sistemul nervos somatic, coordonator al motricităţii voluntare, şi sfârşind cu funcţiile vegetative (cardio-vasculară, respiratorie) şi endocrino-metabolice, indispensabile asigurării substratului energetic al contracţiei musculare.

La rândul lor, suprasolicitările psiho-emoţionale se însoţesc de reacţii somato-vegetative de diferite grade, reprezentate de fenomene de încordare sau de presiune neuro-psihică, de predominanţă simpatică (tahicardie, vasoconstricţie, paloare, transpiraţii) sau parasimpatică (spasme intestinale, defecaţie, micţiune, aritmie sau chiar stop cardiac), întregite sau induse de descărcări hormonale multiple (adrenalină, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, gonadali etc.). Intensitatea şi durata acestor reacţii condiţionează performanţele fizice sau psihice, dependente, la rândul lor, de tipul de efort, rezervele energetice şi rezistenţa organismului dobândită prin antrenament şi experienţă anterioară.

21.7.1. PARTICULARITĂŢI ALE CONTRACTILITĂŢII MUSCULARE ÎN EFORT

Contracţiile musculare generatoare de efort fizic dau naştere unei forţe realizate cu consum de energie, care este în funcţie de volumul masei musculare active, de intensitatea forţei dezvoltate şi de durata contracţiei rezultate. Cu cât musculatura scheletică va fi mai dezvoltată, cu atât şi forţa contractilă a acesteia va fi mai mare.

Forţa contractilă maximă variază între 2,5 şi 3,5 kg pe cm^3 de masă musculară. Lucrul mecanic rezultat din contracţia întregii musculaturi striate poate atinge, la un atlet antrenat, până la 7 000 de kilogrammetri pe minut (kg·m/min), în primele 10—15 secunde de efort. Randamentul contracţiilor scade în minutul următor, la aproximativ 4 000 kg·m/min, pentru ca, după jumătate de oră de efort, să se reducă până la 1 500—1 700 kg·m/min, odată cu epuizarea rezervelor energetice.

Forţa musculară de fixare este cu 40% mai mare decât cea de contracţie.

Intensitatea şi durata efortului depind în ambele cazuri de predominanţa fibrelor musculare albe, cu contracţie rapidă, sau roşii, cu con-

tracție lentă, precum și de rezervele de glicogen și acizi grași ale musculaturii scheletice. Cele două tipuri de fibre striate diferă atât din punct de vedere metabolic, cât și funcțional.

Astfel, fibrele contractile rapide dispun de un echipament enzimatic glicolitic predominant anaerob, de 2—3 ori mai activ decât al fibrelor musculare cu contracție lentă, ce asigură eliberarea promptă a energiei de contracție. La rândul lor, fibrele cu contracție lentă, conținând mai multă mioglobină și mitocondrii, prezintă un metabolism energetic predominant aerob.

Datorită acestor particularități, fibrele musculare cu contracție rapidă eliberează mari cantități de energie contractilă pentru perioade scurte de timp, iar fibrele cu contracție lentă asigură activitatea contractilă de lungă durată. La rândul său, fatigabilitatea este mult mai mare la primele decât la ultimele. Majoritatea mușchilor sunt de tip mixt. Rezistența la efort depinde însă nu numai de durata și intensitatea acestuia, ci și de tipul efortului prestat.

21.7.2. TIPURI DE EFORT FIZIC

Efortul fizic poate fi dinamic sau static, după cum forța contractilă dezvoltată produce sau nu mișcare, deplasare sau altă formă de lucru mecanic.

Când forța dezvoltată de contracția musculară determină deplasarea punctului său de aplicare, provocând actul motor de mișcare, suntem în prezența unui efort dinamic, denumit și izotonic, întrucât are la bază scurtarea fibrelor musculare. Lucrul mecanic rezultat se realizează în acest caz cu participarea predominantă a metabolismului energetic aerob.

Când forța musculară dezvoltată de contracție nu produce deplasare sau mișcare, fie din cauza incapacității de mobilizare a sarcinii, fie că aceasta este anulată de o forță antagonistă echivalentă, este vorba de activitatea musculară statică. Efortul static, neînsoțindu-se de modificări importante ale formei și lungimii mușchiului, generatoare de lucru mecanic, se mai numește și izometric, sau rezistiv. Spre deosebire de efortul dinamic, în care energia contractilă este furnizată de metabolizarea aerobă atât a glucidelor, cât și a lipidelor cu consum de oxigen, energia necesară realizării efortului static este asigurată de glicoliza anaerobă.

Reacțiile adaptative cardio-vasculare și respiratorii diferă, de asemenea, în cele două tipuri de efort, fiind mai atenuate în cazul efortului static, decât al celui dinamic (fig. 597).

În efortul static intens, circulația sângelui în mușchii contractați fiind redusă sau oprită de blocajul cuștii toracice în inspir, contracția musculară nu poate fi menținută mult timp. Ea este urmată de creșterea fluxului sanguin local, a întoarcerii venoase, a debitului cardiac și a ventilației pulmonare, în vederea îndepărtării cataboliților acizi rezultați din metabolismul anaerob muscular. În comparație cu efortul static, atât cheltuielile energetice, cât și reacțiile adaptative organo-vegetative și endocrino-metabolice din efortul dinamic sunt mult mai intense.

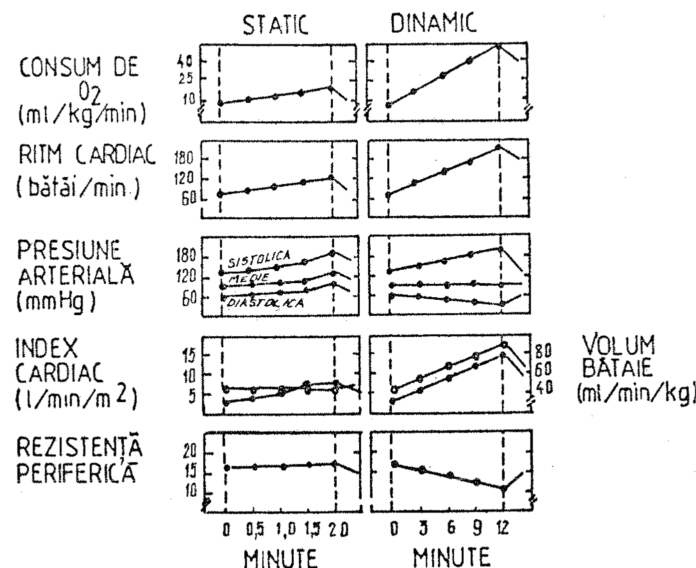


Fig. 597. Efectele cardio-vasculare ale efortului acut static și dinamic.

21.7.3. CHELTUIELILE ENERGETICE ÎN EFORT

Intensitatea cheltuielilor energetice în efort poate fi apreciată în funcție de consumul de oxigen raportat la unitatea de timp.

Înmulțind volumul de oxigen consumat cu echivalentul caloric al acestuia, a cărui valoare medie este de 4,8, se obține cheltuiala de energie, exprimată în calorii. Aceasta variază în funcție de tipul și intensitatea efortului. În efortul fizic moderat, de pildă, cheltuielile energetice ale unui adult de 70 kg depășesc de 2—3 ori valorile de repaus. Consumul de O_2 crește de la 250 ml/min până la 750—800 ml/min (5 kcal/min), realizând, în 8 ore de lucru, cheltuieli energetice de 1 900—2 200 kcal. Împreună cu cele 500 kcal din timpul somnului și 1 200 din afara efortului, cheltuielile energetice zilnice din efortul fizic moderat pot atinge 3 800 kcal.

În efortul greu al muncitorilor manuali, cheltuielile energetice sunt de 5—8 ori mai mari decât cele din repaus, iar consumul de O_2 variază între 1 și 2 litri pe minut (până la 9 kcal/min). În cele 8 ore de lucru ale adultului de 70 kg, se ajunge la un necesar energetic de aproximativ 4 200 kcal, însumând până la 6 000 kcal în 24 de ore. În condițiile efortului maximal al sportivilor de performanță, cheltuielile energetice pot fi și mai mari, ducând în caz de suprasolicitare la epuizarea rezervelor

de hidrocarbonate, urmată de hipoglicemie, hipertermie, acumularea de cataboliţi acizi şi insuficienţă circulatorie, fenomene anormale ce impun întreruperea efortului respectiv.

21.7.4. SURSE ENERGETICE ÎN EFORT

Bazele electro-chimice şi moleculare ale contracţiei musculare au fost prezentate deja la capitolul de fiziologie a aparatului locomotor.

Principala sursă de energie pentru contracţia musculară este ATP. Legăturile macroergice ale ultimilor doi radicali fosfat ai acestuia sunt înalt energetice. Îndepărtarea fiecăruia dintre aceştia se soldează cu eliberarea a 11 000 de calorii (11 kcal) disponibile pentru contracţia musculară. Din păcate, cantitatea de ATP prezentă în muşchi asigură energia de contracţie maximală numai pentru 5—6 s, chiar şi la sportivii bine antrenaţi. De aceea, este necesar ca ATP să se formeze continuu, prin-tr-una din cele trei căi metabolice responsabile de refacerea sa la nivel muscular. Aceste căi sunt reprezentate de: sistemul fosfagen, sistemul anaerob glicogen-acid lactic şi sistemul aerob de degradare a glucozei, acizilor graşi şi unor aminoacizi (fig. 598).

Sistemul energetic fosfagen este reprezentat de ATP şi fosfocreatină. ATP reprezintă sursa energetică de bază, a cărui descompunere în ADP şi apoi în AMP pune în libertate mari cantităţi de energie indispensabilă contracţiei musculare. Degradarea ATP şi eliberarea energiei stocate în legăturile macroergice ale acestuia se realizează sub influenţa ATPazei miozinice. În afara contracţiei musculare, consumul de ATP este minim. Acesta creşte de cel puţin 150 de ori în timpul contracţiilor maximale, ducând la defosforilarea şi epuizarea în câteva secunde a ATP muscular disponibil, evaluat la aproximativ 4 mM. ADP rezultat este rapid refosforilat pe mai multe căi.

Prima cale de refacere a ATP este reprezentată de *fosfocreatină*, al cărei radical fosfat stochează aproximativ 13 000 de calorii (13 kcal) *per* mol. Cum conţinutul în fosfocreatină al musculaturii striate este de 3—5 ori mai mare decât în ATP, în momentul când acesta începe a fi consumat se produce scindarea promptă a fosfocreatinei de către creatin kinază şi transferul radicalului său fosfat la ADP, în vederea formării de ATP.

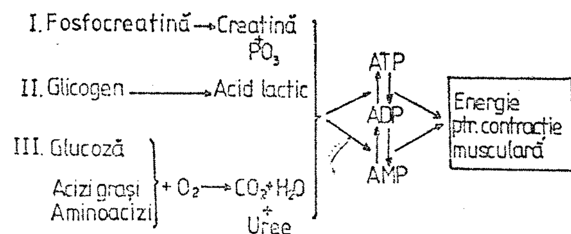


Fig. 598. Sistemele energetice ale contracţiei musculare.

Fenomene inverse de sinteză a fosfocreatinei au loc în prezenţa excesului de ATP cu ajutorul unei transfosforilaze specifice.

Această relaţie reversibilă dintre fosfocreatină şi ATP face din prima principalul depozitar de energie, iar din ATP, o adevărată monedă energetică. Cuplul ATP-fosfocreatină, comportându-se ca un veritabil sistem energetic tampon în stare de echilibru, asigură concentraţia relativ constantă a ATP muscular pentru perioade scurte de efort maximal (10—15 secunde).

Sistemul glicogen-acid lactic asigură energia derivată din glicoliza anaerobă. Glucoza fiind principalul nutriment utilizat ca sursă energetică fără participarea oxigenului, degradarea sa glicolitică până la stadiul de acid piruvic determină formarea a 2 molecule de ATP pentru fiecare mol de glucoză consumată. Când glucoza provine din depolimerizarea glicogenului, randamentul energetic al glicolizei anaerobe este de 3 molecule de ATP. Diferenţa de o moleculă de ATP se datorește faptului că în timp ce glucoza, ca atare, consumă o moleculă de ATP pentru fosforilare înainte de a suferi degradarea glicolitică anaerobă, cea rezultată din depolimerizarea glicogenului intră în glicoliză sub formă deja fosforilată. De aceea, cea mai bună sursă de energie în condiţii anaerobe este glicogenul celular. Acidul piruvic rezultat este convertit în lipsa oxigenului în acid lactic, care difuzează din celulele musculare în lichidul interstiţial şi sânge, contribuind la acidifierea acestora şi la apariţia fenomenului de oboseală.

În general, sistemul glicogen-acid lactic realizează sinteza ATP de 2,5 ori mai repede decât mecanismul oxidativ mitocondrial.

El serveşte ca sursă rapidă de energie, asigurând necesarul energetic pentru 30—40 s de activitate musculară maximală.

Sistemul aerob realizează degradarea glucozei, a acizilor graşi şi a unor aminoacizi la nivel mitocondrial, cu participarea obligatorie a oxigenului. Intrate prin intermediul acidului piruvic şi acetil coenzimei A în ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs), cele trei surse energetice suferă procese de dehidrogenare şi decarboxilare succesivă, în vederea eliberării energiei lor potenţiale şi depunerii sale în legăturile macroergice ale ATP. În prezenţa oxigenului, au loc reacţii de oxidare a atomilor de hidrogen, întregite de degajarea unor mari cantităţi de energie, care sunt folosite la conversia AMP şi ADP în ATP. Procesul simultan de fosforilare oxidativă asigură formarea a 3 molecule de ATP pentru fiecare atom de oxigen activat la nivelul lanţului transportor de electroni al glicolizei aerobe. Degradarea aerobă a glucozei în ciclul acizilor tricarboxilici generează 36 de molecule de ATP, pentru fiecare mol de glucoză utilizată la nivel celular. În condiţiile unui aport nutritiv corespunzător, sistemul aerob asigură energia necesară efectuării eforturilor de lungă durată. Randamentul reacţiilor oxido-reductoare aerobe, exprimat în ATP rezultat, este însă mai mic decât al celorlalte două căi energetice. Spre deosebire de sistemul fosfagen, care generează 4 M de

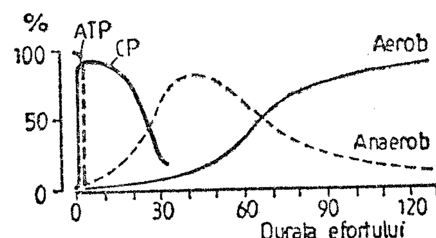


Fig. 599. Contribuția ATP, creatin fosfatului (CP), glicolizei anaerobe și aerobe la asigurarea energiei de contracție.

ATP/min, sau de glicoliza anaerobă, din care rezultă 2,5 M de ATP/min, sistemul aerob degajă doar 1 M de ATP/min. În schimb, durata reacțiilor energogene aerobe este nelimitată în prezența unor cantități adecvate de substrat și oxigen. Ele asigură substratul energetic al eforturilor prelungite (probe sportive de 2 000, 5 000, 10 000 de metri, maraton etc.), în timp ce sistemele fosfagen și glicolitic anaerob satisfac necesitățile energetice de scurtă durată, cum sunt: alergarea de 100 de metri, saltul, ridicarea greutății etc. În general, cele trei sisteme furnizoare de energie contractilă își întregesc aportul energogen, contribuind simultan sau succesiv la acoperirea necesităților energetice variabile ale contractilității musculare în efort (fig. 599).

Refacerea potențialului energetic al sistemului aerob se realizează în două faze, una de scurtă durată și alta de lungă durată. Faza de scurtă durată a refacerii este de aproximativ 1 oră și depinde de datoria de oxigen contractată în timpul efortului. Aceasta este cantitatea suplimentară de oxigen care trebuie introdusă în organism după terminarea efortului, în vederea restabilirii echilibrelor metabolice și funcționale de repaus. Plata datoriei de oxigen se face în două etape: alactacidă, cu durată de 2—3 minute, și lactacidă, cu evoluție lentă, de cel puțin o oră. În timp ce datoria alactacidă este de 3,5 l O_2, cea lactacidă are o valoare de peste 8 l O_2 (fig. 600).

La rândul său, refacerea de lungă durată privește restabilirea stocului de glicogen muscular. Ca principală sursă energetică, glicogenul face oficiul de substrat atât în glicoliza anaerobă, cât și în cea aerobă. Refacerea sa durează ore sau zile, în funcție de aportul de glucide sau lipide alimentare, fiind mai rapidă în cazul unui regim bogat în hidrocarbonate.

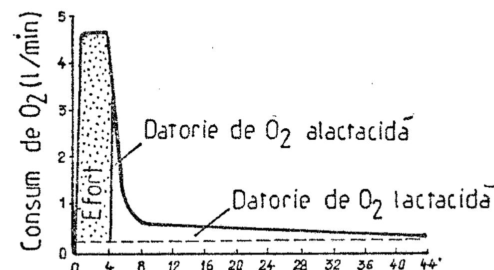


Fig. 600. Plata datoriei de O_2.

Factorii care condiționează capacitatea de efort și refacere a potențialului energetic la nivelul musculaturii în stare de hiperactivitate sunt, în linii mari, următorii:

— funcția cardio-pulmonară de preluare și transport al gazelor sanguine (debit respirator, debit cardiac, difuziune, fixare și transport sanguin etc.);

— factorii neuro-umorali de activare a circulației generale și regionale;

— rezervele energetice și metabolizarea lor aerobă și anaerobă;

— tipul, intensitatea și durata efortului;

— factorii ambientali (temperatură, umiditate, lumină, zgomot, hipo- sau hiperbarism etc.);

— reacțiile neuro-endocrino-metabolice de adaptare sau dezadaptare (antrenament, sedentarism, aclimatizare, oboseală etc.).

21.7.5. REACȚII FIZIOLOGICE ÎN EFORT

Reacțiile adaptative ale organismului la efort depind atât de tipul, intensitatea și durata acestuia, cât și de sex, vârstă, ambianță și gradul de antrenament.

Ele sunt dominate de răspunsuri cardio-respiratorii și neuro-endocrino-metabolice de diferite grade, în vederea satisfacerii necesităților energetice ale musculaturii în stare de activitate, îndepărtării produșilor toxici de metabolism celular și disipării căldurii degajate în timpul activității contractile.

Reacții cardio-vasculare. Deoarece rezervele celulare de oxigen satisfac necesitățile de efort numai câteva secunde, una din primele reacții o constituie creșterea fluxului sanguin la nivelul musculaturii în stare de activitate. Fenomenul se datorește atât vasodilatației locale, produsă de hipoxie, potasiu și hidrogen-ioni, cât și descărcărilor simpatice centrale, care pot chiar anticipa începerea efortului. Ca urmare a rezistenței reduse la flux și a activității contractile a mușchilor, rezultă activarea întoarcerii venoase din patul muscular activ, urmată de creșterea umplerii diastolice, forței de contracție a inimii și volumului-bătaie. Pe de altă parte, descărcările adreno-simpatice, dublate de scăderea tonusului parasimpatic stimulează contractilitatea și frecvența cardiacă, contribuind la creșterea debitului cardiac de la 5—6 l/min, până la 30 l/min. De remarcat că acesta crește în timpul efortului mai mult pe seama frecvenței cardiace la neantrenați și a volumului-bătaie la sportivii bine antrenați. În timp ce volumul-bătaie al neantrenaților crește doar cu 50% (de la 70—75, la 105 ml), ritmul cardiac prezintă creșteri de până la 250% (de la 75, până la 185 de bătăi/minut).

La sportivii de performanță, din contră, se constată valori mai mari cu 40—50% ale volumului-bătaie de repaus și dublarea acestuia în timpul efortului maximal, însoțită de creșteri moderate ale ritmului cardiac. Acesta prezintă valori mai mici în repaus la sportivii bine antrenați. La

rândul său, mușchiul cardiac apare hipertrofiat și cu o densitate mai mare a mitocondriilor, favorizând extracția oxigenului și mărirea cu aproximativ 40% a cavităților inimii.

Paralel cu creșterea volumului-bătaie, urmată de cea a debitului cardiac, fenomenele de predominanță simpatico-adrenergică determină vasoconstricție în teritoriul splanhnic, succedată de comutarea masei sanguine circulante spre musculatura în stare de activitate. Tendința la creștere a presiunii arteriale în timpul efortului fizic contribuie la distensia și reducerea rezistenței vaselor din mușchii în stare de activitate și la potențarea vasodilatației metabolice de la nivelul acestora. Datorită factorilor locali și generali de activare a circulației, fluxul sanguin muscular poate crește de 15—25 de ori în efortul dinamic maximal la sportivii bine antrenați. În timpul contracției puternice și continue, fluxul sanguin local poate, din contră, scădea, ducând la instalarea stării de oboseală, ca urmare a deficitului de oxigen și nutrimente.

Reacții respiratorii. Intensificarea metabolismului energetic determină reacții adaptative respiratorii cuplate cu cele cardio-vasculare, în vederea asigurării aportului de oxigen și eliminării de CO_2. Acestea constau în creșterea rapidă a ventilației pulmonare și a debitului respirator, pe seama intensificării frecvenței și amplitudinii respirației.

Frecvența respirațiilor crește de la 12—16/min, până la 30—40/min în efortul moderat, iar volumul respirator curent de 500 ml în repaus poate atinge 1,5—2,3 l în efortul maximal. Ca urmare a intensificării frecvenței respiratorii și a volumului curent, debitul respirator crește de la 5—6 l, la 20—30 l/min, în funcție atât de tipul și intensitatea efortului, cât și de gradul antrenamentului. Pentru perioade scurte de timp, debitul respirator poate ajunge până la valori maxime de 110—120 l/min la sportivii de performanță. În schimb, capacitatea vitală prezintă creșteri modeste doar în efortul intens, pe seama volumului curent mărit (fig. 601). Capacitatea funcțională reziduală crește, de asemenea, datorită valorilor mai mari ale volumului rezidual.

Creșterea capacității funcționale reziduale asigură reducerea fluctuațiilor presiunii parțiale alveolare a CO_2 și aportul corespunzător de O_2 la nivelul suprafeței de schimb capilar.

În general, frecvența respirației crește mai rapid decât volumul ventilator.

Solicitările fizice crescânde intensifică travaliul respirator al diafragmului și mușchilor inspiratori, în general, asigurând depășirea rezistențelor statice și dinamice la flux, provocate de accentuarea turbulenței aerului. Intensificarea exagerată a ventilației în eforturile intense la neantrenați este însă neeconomică, din cauza vehiculării aerului în spațiul mort al căilor respiratorii.

Hiperpneea de efort se realizează prin mecanisme neuro-reflexe plecate de la nivelul proprioceptorilor musculari intra- și extrafusali și întregite de stimulii chimici reprezentați de creșterea CO_2, a acidului lactic și H^+ în sânge și lichidul cefalorahidian.

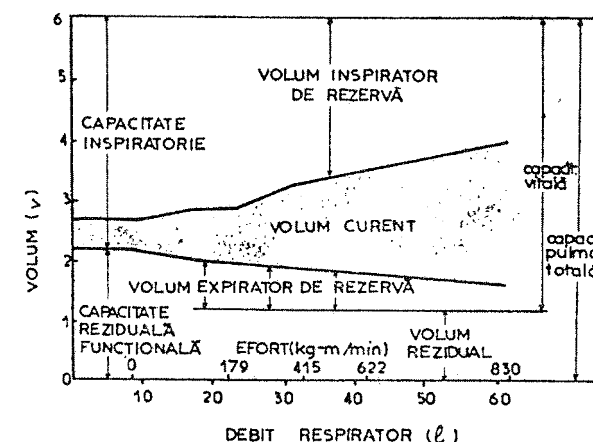


Fig. 601. Influența intensității efortului asupra volumului curent.

Adaptarea la hipoxia de efort prin hiperpnee se traduce prin răspunsuri ventilatorii și sanguine mai reduse la cei antrenați decât la neantrenați.

Acoperirea necesităților de oxigenare a țesuturilor se realizează în efort pe trei căi cuplate:

— schimbul alveolo-capilar, asigurat prin difuziunea crescută de 4—6 ori a oxigenului;

— transportul mai rapid al oxigenului din capilarele pulmonare spre țesuturile beneficiare;

— eliberarea intensificată a oxigenului la nivel tisular, ca urmare a favorizării procesului de disociere a oxihemoglobinei de către O_2 tisular scăzut și CO_2 crescut (efectul Bohr).

Prin antrenament fizic gradat și susținut, respirația devine mai eficientă, atât din punct de vedere al schimburilor gazoase, cât și al utilizării oxigenului la nivel tisular.

Debitul respirator adecvat efectuării unui anumit efort crește mai ales pe seama volumului curent, care poate atinge 40—60% din capacitatea vitală, ca urmare a solicitării intense a mușchilor inspiratori (diafragm, intercostali etc.) și a creșterii complianței toracelui și plămânilor.

La îmbunătățirea mecanicii respiratorii se adaugă creșterea saturației în oxigen a sângelui arterial, pe de o parte, și a rezistenței la apnee și hipoxie, pe de altă parte.

Datorită acestor mecanisme, funcția respiratorie nu reprezintă un factor limitant în efort decât în cazuri extreme de depășire a limitelor sale maxime sau în condiții de hipoxie (altitudine, hiperbarism, medii

hipoxice, boli cardio-pulmonare etc.). Mai important, din acest punct de vedere, este debitul cardiac, al cărui rol limitativ a fost menţionat deja.

Reacţii neuro-endocrine. Componenta neuro-endocrină deţine locul principal atât în producerea actului comportamental motor, cât şi în realizarea reacţiilor vegetative şi endocrine. În timp ce postura şi mişcările coordonate active sunt sub controlul cortexului motor precentral, al căii piramidale, cerebelului şi formaţiunilor subcorticale ale sistemului extrapiramidal, reacţiile de integrare, activare şi adaptare metabolică din efortul fizic sunt realizate pe cale neuro-endocrină, cu participare simpatico-adrenală, pe de o parte, şi hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală, pe de altă parte.

Sistemul simpatico-adrenal. Ca sistem ergotrop de alarmă şi răspuns nespecific la solicitările stresante de diferite cauze, prezintă reacţii diferenţiate în funcţie de tipul şi intensitatea efortului, condiţiile ambientale şi gradul antrenamentului. În general, fenomenele de predominanţă simpatică pot fi apreciate în funcţie de concentraţia sanguină sau de eliminarea urinară a catecolaminelor şi/sau a acidului vanilmandelic (AVM), ca principal produs de inactivare a acestora, fiind de 2—6 ori mai intense la subiecţii neantrenaţi. Descărcările simpatico-adrenergice sunt mai reduse la antrenaţi, iar normalizarea se realizează mai rapid, datorită contrareglării vagale mai eficiente.

La rândul său, eliberarea catecolaminelor apare diferenţiată în funcţie de tipul şi gradul de solicitare fizică sau psihică.

În timp ce efortul fizic de scurtă durată determină eliberare predominantă de adrenalină, eforturile intense se însoţesc de hipersecreţia ambelor catecolamine (adrenalina si noradrenalina). Prima asigură starea de alertă (din prestart) şi reacţiile catabolice iniţiale produse de stresul de efort (metabolizarea şi utilizarea glicogenului şi grăsimilor de rezervă), iar noradrenalina realizează adaptările hemodinamice generale indispensabile realizării lui în limite normale.

Scăderi ale eliberării şi excreţiei de catecolamine apar în efortul la temperaturi înalte, în mediul hiperbar şi oboseală. Relaţii inverse există între gradul oboselii şi conţinutul plasmatic sau urinar în catecolamine.

Sistemul hipofizo-corticosuprarenal. Printre factorii activatori ai complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal figurează şi efortul fizic sau neuro-psihic.

Sub influenţa descărcărilor mai mari de ACTH hipofizar, cu participarea stimulatoare a CRF-hipotalamic, se eliberează cantităţi adecvate de cortizol, ca principal hormon glucocorticoid, în vederea satisfacerii necesităţilor energetice crescute prin procesul de gluconeogeneză.

La subiecţii antrenaţi, activarea corticotropă este mai eficientă decât la neantrenaţi.

Concentraţia de glucocorticoizi a sângelui creşte progresiv, până la un punct, cu intensitatea efortului fizic.

Eforturile intense sau de lungă durată urmate de oboseală duc, din contră, la scăderea atât a corticoizilor sanguini, cât şi a metaboliţilor steroidici urinari (17-CS, 17-OHCS, 11-OHCS). Scăderea concentraţiei glucocorticoizilor din sânge se datoreşte fie reducerii progresive a stocului hormonal glandular, fie utilizării tisulare excesive a acestora, fie, în sfârşit, inhibiţiei nervos centrale a controlului neuro-endocrin la nivel hipotalamic sau hipocampic.

Activarea hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală din efortul intelectual intens poate, de asemenea, duce la scăderea secreţiei de corticoizi şi a excreţiei urinare de 17-OHCS, mai ales în cazurile de surmenaj psiho-fizic.

Alte reacţii adaptative neuro-endocrine. În afara reacţiilor simpatico-adrenale şi hipofizo-suprarenale, efortul determină numeroase alte descărcări neuro-endocrine. Printre acestea figurează creşterea secreţiei de hormoni tiroidieni, gonadali şi, mai ales, de somatotrop hipofizar. Acesta din urmă participă la realizarea hipertrofiei musculare din timpul antrenamentelor, în general, şi a celor de tip izotermic în particular. La activarea hipotalamo-hipofizară contribuie şi hipoglicemia de efort, presiunea parţială a gazelor sanguine şi reducerea pH-ului. În timp ce sistemul simpatico-adrenal participă la asigurarea surselor energetice rapid utilizabile şi intervine în activarea nervos centrală a reacţiilor comportamentale şi emoţionale asociate diverselor tipuri de efort, complexul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, împreună cu hormonii tiroidieni şi gonadali, asigură substratul energetic necesar eforturilor prelungite şi intense, mărind rezistenţa nespecifică la hipoxie şi stres, în general.

La rândul lor, vasopresina şi aldosteronul contribuie prin ajustările volemice la menţinerea homeostaziei cardio-vasculare şi hidroelectrolitice în efort şi restituţie. Un rol important revine şi sistemului renină-angiotensină, ca punte de legătură între veriga simpatico-adrenală imediată şi cea suprarenală şi gonadală de lungă durată.

21.7.6. CONSTANTE SANGUINE ÎN EFORT

În timpul şi după terminarea efortului se produc modificări importante ale principalelor constante sanguine, cu valoare deosebită în diagnosticul de laborator al gradului de solicitare şi tipului de efort prestat. Astfel, în efortul dinamic intens se produce scăderea presiunii parţiale (P) a CO_2, fără modificări semnificative ale oxigenului din sânge, datorită ventilaţiei pulmonare exagerate, indusă de acidoza lactacidă din sânge şi muşchi. Saturaţia în oxigen a sângelui scade proporţional cu creşterea solicitării, iar diferenţa arterio-venoasă creşte de la 0,05 (în repaus), la 0,14, la neantrenaţi, şi până la 0,17, la subiecţii antrenaţi.

La rândul său, creşterea diferenţei arterio-venoase se datoreşte extracţiei mai intense a oxigenului din sânge de către muşchii în stare de hiperactivitate.

Hematocritul, de asemenea, creşte, ca rezultat al permeabilităţii şi filtrării capilare mărite şi eliberării de eritrocite de la nivelul organelor hematopoietice.

Numărul de leucocite apare crescut în eforturile de performanță, cu modificarea raportului dintre diferite tipuri de elemente figurate albe, ca urmare a creșterii predominante a neutrofilelor.

Echilibrul acido-bazic virează spre acidoză metabolică, datorită producerii în exces și acumulării acidului lactic. În condiții de repaus, concentrația lactatului arterial este de circa 1 mmol/litru. În timpul efortului greu și de lungă durată sau scurt, dar epuizant, concentrațiile maxime pot atinge 15 mmol/litru.

Glucoza din sângele arterial scade numai în eforturile grele și de lungă durată. Acizii grași liberi și glicerolul sunt în mod adecvat afectați, în sensul creșterii lor în eforturile intense.

Concentrația unor electroliți din sânge și, mai ales, a sodiului și potasiului scade, ca urmare a pierderilor sudorale, concomitent creșterii transaminazelor, datorită modificărilor de permeabilitate a membranelor musculare și trecerii acestora în torentul sanguin. Eforturile intense efectuate în condiții de căldură și umiditate determină și scăderea greutății corporale cu 5—10%, ca urmare a pierderilor mari de apă prin sudație. Fiind însoțite de reducerea performanțelor fizice, pierderile lichidiene și electrolitice trebuie înlocuite prin ingestia de băuturi cu conținut adecvat. Suplimentarea ingestiei de clorură de sodiu trebuie făcută cu prudență, întrucât excesul de sare scade capacitatea de efort. Aclimatizarea reduce pierderile hidrosaline grație secreției crescute de aldosteron și reabsorbției mai intense a clorurii de sodiu, eliminată odată cu apa pe cale sudorală.

În eforturile statice, fluxul sanguin devine inadecvat când forța contractilă depășește 15% din maximum izometric. Principala cauză a fluxului sanguin redus este presiunea intramusculară crescută, superioară presiunii capilare. Datorită acestui fapt, energia de contracție se obține pe cale anaerobă, cu producere crescută de lactat și predispoziție la oboseală musculară.

21.7.7. TERMOREGLAREA ÎN TIMPUL EFORTULUI

Cea mai mare parte din energia eliberată în timpul contracției musculare fiind convertită în căldură, efortul muscular se însoțește de creșterea temperaturii corporale. Principalul mijloc de îndepărtare a excesului caloric astfel realizat îl reprezintă sudația.

Secreția sudorală depinde însă nu numai de intensitatea și durata efortului, ci și de condițiile ambientale (temperatura și umiditatea mediului). Ea se datorește producerii crescute sau eliminării insuficiente de căldură ori de câte ori zona de neutralitate termică a fost depășită (22°C pentru organismul uman îmbrăcat și 28°C în condițiile organismului dezbrăcat). Prin evaporare se pierd mari cantități de energie calorică (0,58 cal/ml H_2O), determinând scăderea temperaturii pielii sub nivelul celei rectale. Concomitent cu creșterea secreției sudorale până la 1—2 litri/h, în efortul fizic intens are loc eliminarea unor cantități mari, de până la 2 g/l de acid lactic.

Când procesele termolitice de convecție, conducție, iradiere și, mai ales, de evaporare nu izbutesc să îndepărteze excesul de căldură, pot apărea fenomene de șoc caloric, reprezentate de oboseală, transpirații profuze, amețeală, greață, colaps vascular, pierderea conștienței etc.

21.7.8. OBOSEALĂ — REFACERE

Oboseala este starea indusă de efortul greu, asociată cu scăderea capacității de performanță fizică (musculară) sau psihică (nervoasă centrală).

Mecanismul de producere a fenomenului de oboseală constituie obiectul unor păreri controversate. Ipoteza acumulării uneia sau mai multor substanțe fatigante nu a putut fi confirmată nici în cazul oboselii fizice și nici al celei neuro-psihice.

Recuperarea vizează atât reducerea stării de oboseală, cât și restabilirea performanțelor.

Ea se obține în cazul oboselii fizice prin pauze repetate, de scurtă durată, sau printr-o pauză unică, prelungită. În cazul oboselii nervoase, se poate realiza îndepărtarea rapidă a acesteia fie prin înlocuirea activității fatigante cu o altă formă de activitate, fie prin schimbarea mediului sau a stării afective respective.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AHLQUIST R. P.: Am. J. Physiol. 1948; 153: 586.
2. ARSENI, C., POPESCU L.: Semiologie neurologică. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1981.
3. BACIU I.: Cum funcţionează creierul? Edit. Dacia, Cluj, 1974.
4. BACIU I.: Fiziologie; ed. a 2-a. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1977, 143—259.
5. BACIU I.: Homeostazia oxigenului, Edit. Dacia, Cluj, 1984.
6. BACIU I., DEREVENCO P.: Bazele fiziologice ale ergonomiei. Vol. I şi II. Edit. Dacia, Cluj, 1986.
7. BADIU G., TEODORESCU-EXARCU I.: Fiziologia şi fiziopatologia sistemului nervos. Edit. Medicală, Bucureşti, 1978.
8. BALFOUR SLONIM N. (sub red.): Environmental Physiology. C. V. Mosby Company, St. Louis, 1974.
9. BARBU R.: Explorări funcţionale. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979.
10. BARBU R.: Fiziopatologie. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1980.
11. BENETATO GR.: Elemente de fiziologie normală şi patologică. Vol. I şi II. Edit. Medicală, Bucureşti, 1962.
12. BERNE R. M., HOFFMAN F. J.: Ann. Rev. Physiol.; Abb. Rev. Inc., Palo Alto, 1964.
13. BERNE R. M., RUBIO R.: Coronary Circulation. In: Handbook of Physiology, partea a II-a, Bethesda Md, 1979.
14. BERNE R. M., LEVY M.: Physiology — The Digestion, Mosby Company, St. Louis—Toronto, 1983, 743—817.
15. BEST and TAYLOR (sub red.): Physiological Basis of Medical Practice, ed. a 7-a. Williams Wilkins Company, Baltimore, 1985.
16. BOCCI V.: Production and Role of Interferon in Physiological Conditions. Biol. Rev. 1981; 56: 49—85.
17. BURNSTOCK G.: Progr. Brain Res. 1979; 49: 3.
18. CANNON W. B.: The Wisdom of the Body. Norton & Company Inc., New York, 1932.
19. CARPENTER R. H. S.: Neurophysiology. Edward Arnold Ltd., Londra, 1984.
20. CALCAIANU G., STOICA I.: Electroencefalografie şi electromiografie. Edit. Medicală, Bucureşti, 1963.
21. CERNEA P.: Fiziologie oculară. Edit. Medicală, Bucureşti, 1986.
22. COCULESCU M., OPRESCU M., ZĂGREAN L.: Rev. Roum. Physiol. 1977; 14: 47.
23. COCULESCU M.: Neuroendocrinologie clinică. Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1986.
24. DANIELOPOLU D.: Le tonus cardiovasculaire et l'épreuve amphotrope carotidienne. Masson et Cie, Paris, 1935.
25. DANIELOPOLU D.: Farmacodinamie nespecifică. Vol. I şi II. Edit. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1954.
26. DICULESCU I. şi colab.: Biologie celulară. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983.
27. DUBOS R.: L'homme et l'adaptation au milieu. Payot, Paris, 1973.
28. ECCLES C. L.: The Physiology of Synapses. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1964.

29. ERNST E., STRAUB B. F.: Symposium on muscle. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1968.
30. FABRE R., ROUGIER G.: Physiologie Médicale. Maloine, Paris, 1961.
31. FENN O., RAHN H.: Handbook of Physiology (Respiration). American Physiological Society, Washington, 1964.
32. FEYRTER F.: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Mandrich W. (ed.). Viena, 1953.
33. FLÜCKIGER E., DEL POZO E., von WERDER K.: Prolactin — physiology, pharmacology and clinical findings. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1982.
34. FOLKOW B., UVNÄS H.: Acta physiol. Scand. 1954; 47: 125.
35. FURCHGOTT F. R.: Circul. Res. 1983; 53 (5): 557.
36. GAMBLE J. C.: The Muscular-skeletal system — physiological basis. Raven Press, New York, 1987.
36 bis. GANONG W. E.: Review of Medical Physiology, ed. a 11-a. Drawer L. (ed.). Lange Medical Publishers, Los Altos, California, 1983, 377—414.
37. GANTEN D., MINNICH J. L., GRAUCHER P. şi colab.: Science 1971; 173: 64.
38. GANTEN D., PRINTZ M., PHILLIPS M. I. şi colab.: The Renin-Angiotensin System in the Brain. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg—New York, 1982.
39. GOODMAN L. S., GILMAN A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, MacMillan Company, New York, 1985.
40. GROZA P., HAULICĂ I.: Fiziologie. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1966.
41. GROZA P.: Fiziologia umană, ed. a 3-a. Edit. Medicală, Bucureşti, 1988.
42. GROZA P.: Fiziologia tractusului digestiv. Edit. Academiei, Bucureşti, 1986.
43. GUYTON C. A.: Function of the Human Body. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1969.
44. GUYTON C. A.: Medical Physiology, ed. a 7-a. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
45. HARBORNE J. R.: Introduction to Ecological Biochemistry. Academic Press. Inc., New York, 1977.
46. HARPER A. H.: Review of Physiological Chemistry. Lange Medical Publishers, Los Altos, California, 1969.
47. HARRIS G. W.: Neural Control of the Pituitary Gland. Edward Arnold Publishers, Londra, 1955.
48. HAULICĂ I.: Sistemul nervos vegetativ. Edit. Medicală, Bucureşti, 1975.
49. HAULICĂ I., PETRESCU GH., BRANIŞTEANU D. D.: Sistemul renină-angiotensină. Edit. Junimea, Iaşi, 1978.
50. HAULICĂ I., CĂRARE N., ROTARU C. şi colab.: Elemente de fiziologie. I.M.F. Iaşi, 1979.
51. HAULICĂ I., BRĂNIŞTEANU D. D., PETRESCU GH.: Hormonii locali. Edit. Junimea, Iaşi, 1983.
52. HERMANN H., CIER J. F.: Précis de physiologie, ed. a 3-a. Vol. I—IV. Masson et Cie, Paris, 1975.
53. HEYMANS C., BOUCKAERT J. J.: C. R. Séances Soc. Biol. 1932; 110: 202.
54. HOEBEL B.: In: Monoamines, Opiates and Brain — Gut Peptides. Eating and its Disorders. Sunkard A. I. şi Stellar E. (ed.). Raven Press, New York, 1984.
55. HOGG R. J., KOKKO J. P.: Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1979; 95—131.
56. ICHIKAWA I.: Am. J. Physiol. 1982; 447—455.
57. KAYSER CH.: Physiologie. Vol. III. Flammarion (Médecine-Sciences), Paris, 1963.
58. KEIDEL W. D.: Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart—New York, 1985.
59. KREINDLER A.: Structura şi funcţiile sistemului nervos central. Edit. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1976.
60. KUFFLER S. W., NICHOLIS J. G., MARTIN A. R.: From Neuron to Brain Sinover. Ass. Inc. Publ. Sunderland Mass., 1984.

61. LAGET P.: Biologie et physiologie des éléments nerveux. Masson et Cie, Paris, 1970.
62. LERNER A. B., Case J. D., HEINZEIMANN R. V.: Am. Chem. Soc. 1959; 81: 6 084.
63. LHERMITTE şi colab.: Système nerveux et muscles. En: La pathologie médicale. Vallery-Radot (ed.). Flammarion, Paris, 1974.
64. LONG S. E., DUFFIN J.: Can. J. Physiol. Pharmacol. 1984, 62, 2, 161—182.
65. MAAS J. W., LANDIS D. H.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1971; 177 (3): 600.
66. McILWAIN H., BACHELARD S. H.: Biochemistry and Central Nervous System. Churchill—Livingstone, Londra—Edinburgh, 1985.
67. McLENNAN H.: Synaptic Transmission. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1970.
68. MEYER Ph.: Physiologie humaine. Flammarion (Médecine-Sciences). Paris, 1980.
69. MIHĂILĂ I.: Bazele ştiinţifice şi aplicaţiile ergonomiei. Edit. Medicală, Bucureşti, 1982.
70. MILCU S. M., PAVEL S., NEACŞU C.: Endocrinology, 1963; 72: 553.
71. MINAIRE Y., LAMBERT R.: Physiologie humaine — La digestion. Edit. Villeurbanne, 1976.
72. MINEU I., MIHALACHE N., CHEŢA D.: Elemente de biochimie şi fiziologie a nutriţiei. Edit. Medicală, Bucureşti, 1985.
73. MONNIER M.: Functions of the Nervous System. Elsevier N. V. Nitgevers Mij., Amsterdam, 1970.
74. MOREL F., DOUCET A.: Physiol. Rev. 1986; 66 (2): 377—467.
75. MORIN G.: Physiologie du système nerveux central. Masson et Cie, Paris, 1971.
76. MOUNTCASTLE V. B.: Medical Physiology. C. V. Mosby Company, 1982.
77. ONAISSI M. A., CAPRON H.: Fibronectines: structures et fonctions. Ann. Inst. Pasteur Immunol. 1985; 136 C (2): 169—185.
78. PAGÈS A.: Le système endocrinien diffus. Ann. Anat. Pathol. 1974; 19 (4): 335.
79. PASTUCH O.: Condiţiile de viaţă ale omului sub apă. In: Probleme actuale de biologie. Pora E. (ed.). Vol. III. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983, 196—230.
80. PAULESCU N. C.: Arch. Int. Physiol. 1921; 17: 85.
81. PĂUN R.: Tratat de medicină internă. Aparatul respirator. Edit. Medicală, Bucureşti, 1983.
82. PAUŞESCU E., CHIRVASIE R., NECHIFOR M.: Prostaglandinele în patologie şi terapeutică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1982.
83. PEARSE A. C. E.: Nature 1966; 211: 598.
84. PHOMER K.: Acta Physiol. Scand. 1977; 93: 48.
85. PITIŞ M.: Endocrinologie. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1985.
86. POPA GR. T., FIELDING U.: J. Anat. 1930; 65: 88.
87. POPOVICIU L.: Somnul normal şi patologic. Edit. Medicală, Bucureşti, 1972.
88. POPOVICIU L., HAULICĂ I.: Patologia sistemului nervos vegetativ. Edit. Medicală, Bucureşti, 1982.
89. PORA A. E.: Homeostazia. Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1981.
90. RADU H.: Patologia unităţii motorii. Edit. Medicală, Bucureşti, 1978.
91. RESTIAN A.: Medicină cibernetică. Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
92. ROUSSY G., MOSINGER M.: Rev. Neurol. 1938; 69: 459.
93. ROUSHMER F. R.: Structure and Function of the Cardiovascular System. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1976.
94. SAGER O., MAREŞ A., NEŞTIANU V.: Formaţia reticulată. Edit. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1965.
95. SCHARRER E. Z.: Physiol. 1928; 7: 1.
96. SCHIMMEL M., UTIGER R. D.: Ann. Intern. Med. 1977; 87: 760.
97. SCHNEIDER E., PETROIU ANA, ŞTEFĂNIGĂ P. şi colab.: Fiziologie. Vol. IV. I.M.F. Timişoara, 1983.
98. SCHNEIDER FR., PETROIU ANA, NIHALAŞ GEORGETA şi colab.: Fiziologie. Vol. III, I.M.F., 1985.

99. SCHMIDT F. R., THEWS G.: Human Physiology. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1983.
100. SCHMIDT-NIELSEN B.: Yale J. Biol. Med. 1979; 545—561.
101. SELYE H.: Annual Report on Stress. Acta Inc. Medical Publ. 1951.
102. SLONIM N. B.: Respiratory Physiology. C. V. Mosby Company, St. Louis, 1979.
103. SMITH T. J., EDELMAN I. S.: Fed. Proc. 1979; 38: 2 150.
104. STAMATOIU I., AȘGIAN B., VASILESCU C.: Electromiografie clinică. Edit. Medicală, București, 1983.
105. STRATTON B. D.: Neurophysiology. McGraw—Hill Book Company, New York, 1981.
106. STRUNGARU GR., POP M., HEFCO V.: Fiziologie animală. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1983.
107. STRUNGREN B.: Bazele ecologiei generale. Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1982.
108. ȘTEFLEA D. (sub red.): Cronobiologia și medicina. Edit. Medicală, București, 1986.
109. TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologia și fiziopatologia reproducerii umane. Edit. Medicală, București, 1977.
110. TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos. Edit. Medicală, București, 1978.
111. TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologia și fiziopatologia respirației. Edit. Medicală, București, 1979.
112. TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologie și fiziopatologie hemodinamică. Edit. Medicală, București, 1985.
113. ȚURCANU L., MITROFAN LUCIA: Neonatologie. Edit. Medicală, București, 1985.
114. VANDER J. A., SHERMAN H. J., LUCIANO S. D.: Human Physiology. McGraw-Hill Book Company, New York, 1970.
115. VASILESCU V., MĂRGINEANU D. G.: Introducere în neurobiofizică. Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1979.
116. VIDYASAGAR D., SARNAI K.: Neonatal and Pediatric Intensive Therapy. PSG Publishing Company Inc., Littletown, 1985.
117. VINCENT J. D., SIMONNET G.: J. Physiol. (Paris) 1986; 8: 51.
118. WALSH J. V.: In: Gastrointestinal Hormones and Peptides. Johnson L. T. (ed.). Raven Press, New York, 1981.
119. WRIGHT S.: Physiologie appliquée à la médecine. Flammarion (Médecine-Sciences), Paris, 1973.
120. WURTMAN R. J., AXELROD J.: J. Biol. Chem, 1966; 241: 2 301.
121. YALOW R. S.: Principles of Competitive Protein-Binding Assays. Lippincott Co., Philadelphia, 1971.

INDEX ALFABETIC

A

B

C

D

E

F

G

H

I

N

O

R

S

Ţ

U

V

Z

Bun de tipar: 15.12.1995.
Formatul: 16/70×100.
Hârtie scris 1A/70×100/60 gr.
Coli de tipar: 85,75.

Tiparul executat sub cda 31/1995,
la Imprimeria de Vest, R.A., Oradea,
str. Mareșal Ion Antonescu nr. 105.
România

